

Tubal ve Ovarian Yayılım Gösteren Plasental Site Trofoblastik Tümör

Placental Site Trophoblastic Tumor with Tubal and Ovarian Involvement: Case Report

Dr. Nilüfer ONAK KANDEMİR,^a
Dr. Sibel BEKTAŞ,^a
Dr. Neslihan KÖKTEN,^a
Dr. Aykut BARUT,^b
Dr. Şükür Öğüz ÖZDAMAR^a

^aPatoloji AD,
^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Tıp Fakültesi, ZONGULDAK

Geliş Tarihi/Received: 08.11.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 25.12.2007

*Bu çalışma 8-13 Eylül 2007 tarihinde
İstanbul'da gerçekleştirilen 17. Ulusal
Patoloji Kongresi'nde poster olarak
sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Nilüfer ONAK KANDEMİR
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Patoloji AD,
ZONGULDAK
niluferkandemir@yahoo.com

ÖZET Plasental site trofoblastik tümör (PSTT) intermediate trofoblastik hücrelerin oluşturduğu nadir bir gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH)'tir. Çoğu olguda benign seyirli olmakla birlikte %15-20 olguda agresif davranış gösterebilir. Anormal uterin kanama yakınması ile başvuran 32 yaşında kadın hastaya, yapılan ultrasonografik incelemede uterin kavitede kitle görünümü saptanması ve serum β -hCG düzeyinin 118 mIU/ml olması nedeniyle ile tanısıl amaçlı küretaj uygulanmıştır. Histopatolojik incelemede miyometriyuma invazyon gösteren intermediate karakterde trofoblastik hücre proliferasyonu görülmesi ve koryonik villus yapısı izlenmemesi nedeniyle bulgular öncelikle PSTT ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Küretaj sonrası β -hCG seviyesinde azalma olmayan hastaya TAH+ sağ salpingooferektomi operasyonu uygulanmıştır. Histopatolojik incelemede neoplastik karakterde trofoblastik hücrelerin miyomeriumu, serozayı, sağ tuba ve over dokusunu infiltre ettiği izlenmiştir. İmmunohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde hPL ile yaygın, hCG ile fokal reaksiyon izlenmiştir. Operasyon sonrası 3. ayda β -hCG düzeyi 0.9 mIU/ml olarak saptanmıştır. PSTT olgularında operasyon öncesi kesin tanı verilmesi oldukça zordur. Histopatolojik ayırıcı tanıda immunohistokimyasal incelemeler önemli katkı sağlamaktadır. Olgumuz nadir görülen bir hastalık olması, uterus dışına yayılım göstermesi ve küretaj materyalinde tanı alınması nedeniyle literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Plasental site trofoblastik tümör; gestasyonel trofoblastik neoplaziler; immunohistokimya

ABSTRACT Placental site trophoblastic tumour (PSTT) is a rare gestational trophoblastic disease (GTD) consisting of intermediate trophoblastic cells. Despite its having a benign course in most cases, in 15-20% of the cases it might display aggressive behaviour. Diagnostic curettage was performed in a 32 year old woman admitted with the complaint of abnormal uterine bleeding after detection of a mass image in the uterine cavity in the ultrasonographic examination and a serum β -hCG level of 118 mIU/ml. In the histopathological examination, the findings have been interpreted to be primarily compatible with PSTT because of the detection of trophoblastic cell proliferation of intermediate characteristic that invades the myometrial tissue and absence of a chorionic villus structure. TAH+ right salpingo oophorectomy operation was performed on the patient in whom there was no reduction in the post-curettage β -hCG level. In the histopathological examination trophoblastic cells of neoplastic characteristics were observed to infiltrate all layers of the myometrium, serosa, right tuba and the ovarian tissue. In the immunohistochemical examination, a widespread reaction with hPL and a focal reaction with hCG was observed in the tumour cells. At 3 months after the operation, β -hCG level was determined as 0.9 mIU/ml. In PSTT cases it is very difficult to make a definitive diagnosis before the operation. In the histopathological differential diagnosis immunohistochemical examinations make a significant contribution. Our case has been presented accompanied by literature information since it is a rare disease, spreads outside the uterus and is diagnosed with the curettage material.

Key Words: Trophoblastic tumor, placental site; gestational trophoblastic neoplasms; immunohistochemistry

PSTT nadir görülen bir gestasyonel trofoblastik hastalıktır. İlk olarak 1895’de Marchand tarafından ‘atipik koryokarsinom’ olarak tanımlanmıştır.¹ Günümüze kadar ‘sinsityoma’, ‘koryoepiteliyozis’ ve ‘trofoblastik psödötümör’ gibi farklı kavramlar altında tartışılrsa da yapılan çalışmalar ‘intermediate’ trofoblastların oluşturduğu gerçek bir neoplazi olduğunu göstermiştir. Genellikle üreme çağındaki kadınlarda uterin büyümenin eşlik ettiği amenore veya anormal uterin kanama şeklinde bulgu verir. Serum β -hCG düzeyleri hafif yükselmiştir. Tümörün primer tedavisi cerrahidir. Metastatik olgularda cerrahi tedaviye ek olarak kemoterapi uygulanabilmektedir. Çoğu olgu benign seyirli olmakla birlikte, %15-20 olguda agresif davranış izlenebilir. PSTT olgularında operasyon öncesi kesin tanı verilmesi oldukça zordur. Histopatolojik ayırıcı tanıda plasental site nodul, egzajere plasental reaksiyon, koryokarsinom, epitelioid düz kas tümörü ve skuamöz hücreli karsinom göz önünde bulundurulmalıdır.²⁻⁴

Olgumuz nadir görülen bir hastalık olması, yaygın serozal ve adneksiyal yayılım göstermesi yanı sıra operasyon öncesi küretaj materyalinde tanı alması ve rezeksiyon materyalinde tanısal uyumun sağlanması nedeniyle literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

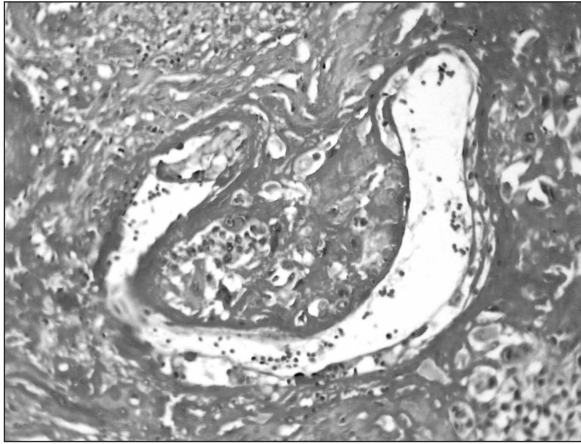
OLGU SUNUMU

Anormal uterin kanama yakınması ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’ne başvuran 32 yaşındaki olgumuzun ultrasonografik incelenmesinde endometrium ekojenitesinin düzensiz, çift duvar kalınlığının 31 mm olarak saptanması ve serum β -hCG düzeyinin 118 mIU/ml (normal <1 mIU/ml) olması nedeniyle tanısal amaçlı küretaj yapılmıştır. Küretaj materyalinin histopatolojik incelemesinde geniş tabakalar oluşturan, yer yer miyometrial düz kas lifleri arasında girişleri izlenen “intermediate” karakterde trofoblastik hücre proliferasyonu görülmesi ve koryonik villus izlenmemesi nedeniyle “plasental site trofoblastik tümör” düşünülmüş ancak küretaj materyalinde aşırı plasental “site” reaksiyondan kesin

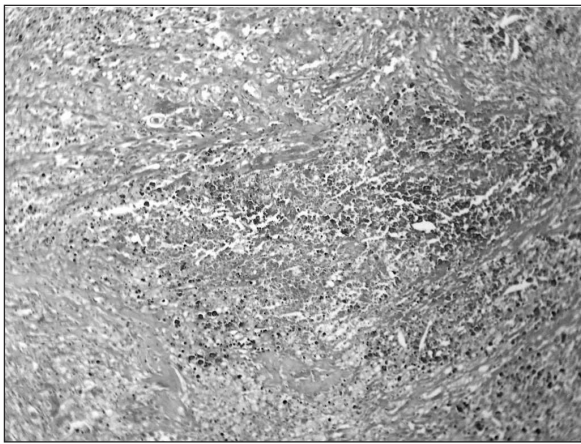
ayrımı yapılamamıştır. Küretaj sonrası β -hCG seviyesinde azalma olmayan hastaya TAH+ sağ salpingooferektomi operasyonu uygulanmıştır. Makroskobik incelemede uterin kavitede 5x5x2.5 cm ölçülerinde sarı-krem renkte, serozaya uzanım gösteren infiltratif tümöral kitle, sağ tuba ve over serozasında sarı renkli nodüler alanlar izlenmiştir (Resim1). Kitlelerden alınan kesitlerin incelenmesinde desidualize endometrium içerisinde tek hücreler ve tabakalar şeklinde dağılım gösteren, poligonal şekilli, çoğunlukla geniş eozinofilik, bazıları şeffaf sitoplazmalı, pleomorfik veziküler nüveli, mitotik figür içeren (3-4 mitoz/10 Büyük büyütme alanı (BBA)) “intermediate” trofoblastların miyometriyumun tüm tabakalarını, serozayı, sağ tuba ve overi infiltre ettiği izlenmiştir (Resim 2A). Tümör dokusunda yaygın nekroz alanları dikkati çekmiştir (Resim 2B, 3). İmmünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde, pan-sitokeratin ve hPL ile yaygın kuvvetli, hCG ile fokal-zayıf reaksiyon izlenmiştir (Resim 4). Düz kas aktini ve CD68 ile tümörü oluşturan hücrelerde reaksiyon izlenmemiştir. Morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular ile olgu PSTT tanısı almıştır. Operasyon sonrası 6. ayda yapılan takipte serum β -hCG düzeyi 0.9 mIU/ml olup, sistemik incelemede klinik ve radyolojik olarak yaygın hastalığa yönelik bulgu saptanmamıştır.



RESİM 1: PSTT, rezeksiyon materyalinde tümörün makroskobik görünümü.

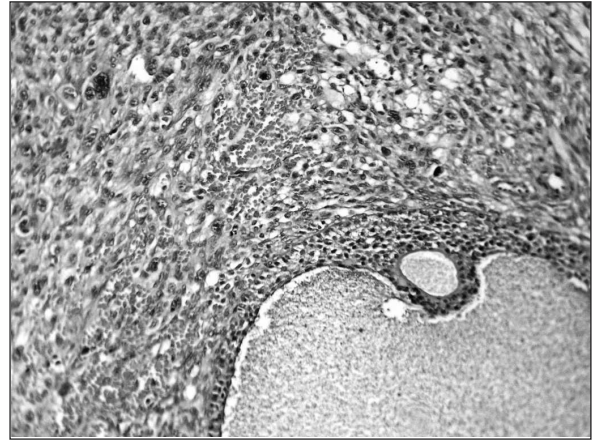


A

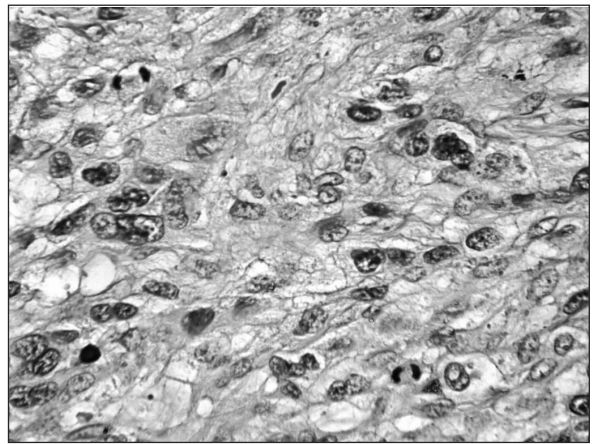


B

RESİM 2: PSTT, A: Rezeksiyon materyalinde vasküler yapıların duvarını invaze eden trofoblastik hücreler B: Yaygın nekroz alanı (H&E, A; X120, B; X100).



A



B

RESİM 3: PSTT; A: Over dokusunda, bir sekonder follikül komşuluğunda trofoblastik hücre infiltrasyonu (H&E, X100), B: Trofoblastik hücrelerde izlenen mitotik aktivite (H&E, X200).

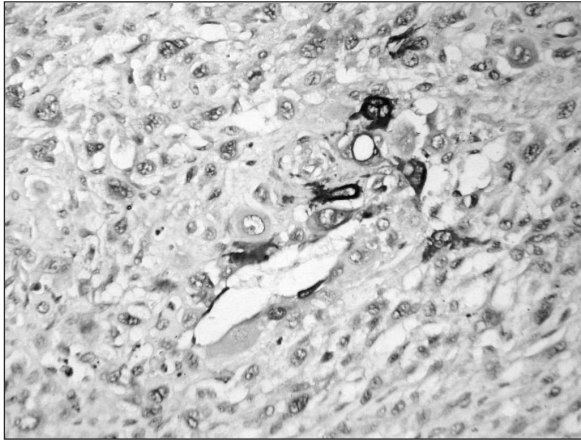
TARTIŞMA

PSTT değişken karakteristik özelliklere sahip nadir görülen bir GTH'tır. Günümüze kadar literatürde 250 olgu bildirilmiştir. Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlardan köken alan diğer GTH' lardan farklı olarak implantasyon alanındaki "intermediate" trofoblastlardan köken almakta, serum β -hCG düzeyleri daha az yükselmekte ve kemoterapiye daha az yanıt alınmaktadır.²⁻⁹

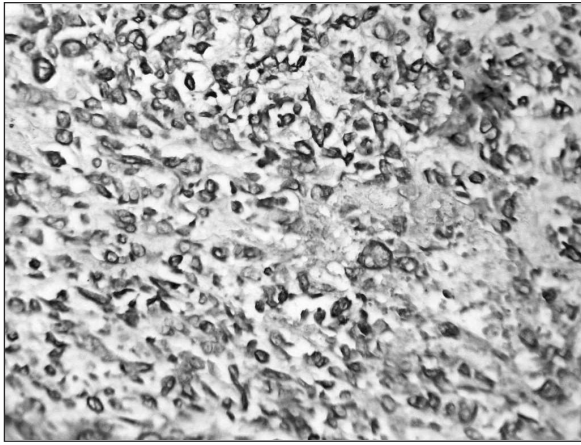
PSTT sıklıkla üreme çağındaki kadınlarda görülmekle birlikte literatürde perimenopozal ve postmenopozal olgular da bildirilmiştir.^{5,10} En sık uterin büyümenin eşlik ettiği amenore veya anormal uterin kanama ile bulgu verir.²⁻⁴ Olgumuz 32 yaşında olup anormal uterin kanama ya-

kınması ile hastaneye başvurmuş ve jinekolojik muayenede uterusun normalden büyük olduğu saptanmıştır.

Geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalar, olguların yaklaşık %78'inin doğum sonrasında, %10'unun abortus ve küretajları takiben, %10'unun molar gebelik sonrası, %1'inin ektopik gebelik sonrasında geliştiği bildirilmektedir. Olguların %1'inden azında ise etiyojolojiye yönelik veri elde edilememektedir.⁴⁻⁶ Olgumuzun en son gebeliği 4 yıl önce olup, bu dönemden sonra abortus, küretaj veya amenore öyküsü bulunmamaktadır. Olgumuzda PSTT'ün farkedilmeyen bir erken gebelik sonlanmasını takiben geliştiğini düşünmekteyiz.



A



B

RESİM 4: PSTT'de, A; Trofoblastik hücrelerde fokal hCG immün reaktivitesi, B; Aynı hücrelerde yaygın hPL immün reaktivitesi (B-SA, DAB, x100).

Bu tümörlerde, intermediate trofoblastların primer olarak hPL sentezlemeleri ve hCG'yi daha az oranda üretmeleri nedeniyle, β -hCG düzeyi yükselmesi diğer GTH'lardan daha düşük seviyelerde gerçekleşmektedir. Olguların çoğunda serum β -hCG düzeyleri 500 mIU/ml' nin altındadır.²⁻⁶ β -hCG düzeyleri hastalığın takibi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmakla birlikte, hastalığın yaygınlığı ile paralellik göstermemektedir. Bizim olgumuzda da tümör uterus dışına yayılım göstermesine rağmen en yüksek β -hCG düzeyi 118 mIU/ml (normal <1 mIU/ml) olarak saptanmıştır.

Çalışmalarda olguların %65'inin uterusu sınırlı olduğu, %18'inin yaygın pelvik yayılım

gösterdiği ve %17'sinin ise metastaz yaptığı görülmektedir.^{4,5,9} Olgumuzda tümör miyometriumu tüm duvar kalınlığı boyunca invaze etmiş, serozal, tubal ve ovarian tutulum göstermiştir.

PSTT'lerde patolojik tanı özellikle küçük biyopsi materyallerinde oldukça zordur. Ayırıcı tanıda intermediate trofoblastların oluşturduğu diğer patolojiler olan plasental nodül ve aşırı plasental reaksiyonun yanı sıra koryokarsinom, epitelioid sarkomlar ve karsinomlar göz önünde bulundurulmalıdır. Plasental nodül mikroskopik boyutlarda, yaygın hyalinizasyon içeren iyi sınırlı benign bir lezyondur. Diğer bir benign lezyon olan aşırı plasental reaksiyon, boyut ve morfoloji olarak PSTT'e çok benzemekle birlikte intermediate trofoblastlar PSTT'deki gibi büyük tümör hücre tabakaları oluşturmaz, nekroz yoktur ve mitotik aktivite çok düşüktür. Gebelik ile ilişkili diğer bileşenler aşırı plasental reaksiyonda izlenirken PSTT'de genellikle görülmezler. Koryokarsinom'un sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlardan oluşan bifazik paternine zıt olarak PSTT'de intermediate trofoblastların monomorfik üreyişi söz konusudur. İmmünohistokimyasal incelemede koryokarsinomdan farklı olarak hPL'in yaygın, hCG'nin fokal pozitifitesi bu iki hastalığın ayırımında önemlidir. Tümör hücrelerinin morfolojik özellikleri ve dağılım paternleri nedeniyle epitelyal tümörler ayırıcı tanıda mutlaka ele alınmalıdır. "Intermediate" trofoblastlar epitelyal karakterde hücreler olması nedeniyle keratin eksprese ederler. Yoğun hPL pozitifitesi ve ultrastrüktürel çalışmalar epitelyal tümörlerden ayırıcı yardımcıdır. PSTT' de düz kas belirteçleri negatiftir ve epitelioid düz kas tümörlerinden ayırımında önemlidir.²⁻⁴

PSTT'ün primer tedavisi cerrahidir. Tedavi seçiminde hastaların çocuk istemi ve tümörün yaygınlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Çocuk istemi olmayan hastalarda en uygun tedavi seçeneği total histerektomidir. Çocuk beklentisi olan genç hastalarda küretaj veya lokal uterin rezeksiyon ile tümör kitlesinin çıkarılmasını takiben kemoterapi uygula-

ması alternatif bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Uterus dışına yayılım gösteren olgularda tek başına cerrahi tedavi yeterli değildir ve adjuvan kemoterapi tedaviye eklenmelidir. Yüksek risk grubunda yer alan uterusta sınırlı olgularda operasyon sonrası kemoterapinin gerekliliği ve seçilecek tedavi şekli halen tartışmalıdır.^{4,6,7}

Hastalığın seyrini önceden belirlemek oldukça güçtür. Uterusta sınırlı olgularda cerrahi tedavi sonrası hastalığın seyri oldukça iyi iken, uterus dışına yayılım gösteren olgularda geniş cerrahi çıkartım ve agresif kemoterapiye rağmen %15-20 oranında ölümle sonuçlanmaktadır.⁵⁻⁹ Baergen ve ark. derin myometrial invazyon, yaygın koagülatif nekroz, yüksek mitotik indekse sahip ve şeffaf sitoplazmalı hücrelerin baskın olduğu olgularda yaygın metastazın daha sık görüldüğünü ifade etmektedirler.¹⁰ Bizim olgumuzda da PSTT'ün ag-

resif seyirli olabileceğini gösteren parametreler arasında yer alan yüksek mitotik indeks, yaygın nekroz, şeffaf hücre komponenti ve uterus dışına yayılım izlenmiştir.

Sonuç olarak; PSTT olgularında operasyon öncesi kesin tanı verilmesi oldukça zordur. Histopatolojik ayırıcı tanıda plasental site nodül, aşırı plasental reaksiyon, koryokarsinom, epiteloid düz kas tümörü ve karsinomlar göz önünde bulundurulmalıdır. Histomorfolojik bulgulara ek olarak yapılacak immunhistokimyasal incelemeler tanıya önemli katkı sağlamaktadır. Olgumuzda küretaj materyalinde ön planda PSTT düşünülmüş ve rezeksiyon materyalinde tanısal uyum sağlanmıştır. Olgumuzda yaygın serozal, tubal ve ovarian yayılım saptanması da bu tümörlerin agresif davranış potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Marchand F. Über die sogenannten 'decidua-len' geshwulste im Anschluss an normale Geburt, Abort, Blasenmole, und Extrauterin Schwangerschaft. *Monatsschr Geburtshilfe Gynaekol* 1895;1:419.
2. Fox, Elston CW. Trophoblastic tumours of the placenta. In: Elston CW, ed. *Pathology of the placenta*. London, Philadelphia, Toronto: W.B. Saunders Company Ltd; 1996. p.368-426.
3. Piura B, Rabinovich A, Meirovitz M, Shaco-Levy R.. Placental site trophoblastic tumor: report of four cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:258-62.
4. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, Everard RGNJ, Wells M, Coleman R, et al. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecol Oncol* 2005;99:603-7
5. Kim SJ. Placental site trophoblastic tumour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 969-84.
6. Shih IeM. Gestational trophoblastic neoplasia- pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007;8:642-50.
7. Wells M. The pathology of gestational trophoblastic disease: recent advances. *Pathology* 2007;39:88-96.
8. Piura B. Placental site trophoblastic tumor-a challenging rare entity. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:545-51.
9. Zhao J, Xiang Y, Wan XR, Cui QC, Yang XY. Clinical and pathologic characteristics and prognosis of placental site trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2006;51: 939-44.
10. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2006;100:511-20.