

## ATİPİK KLİNİK BULGULARI OLAN METASTATİK KORYOKARSİNOM OLGUSU

Dr. Müge HARMA\*, Dr. Mehmet HARMA\*, Dr. Füsün BABA\*\*, Dr. Adil ÖZTÜRK\*\*\*, Dr. Nurettin DEMİR\*\*\*\*

### ÖZET

**Amaç:** Düşük serum hCG düzeyleriyle seyreden yaygın metastatik koryokarsinom olgusunun sunumu.

**Olgu Sunumu:** Dokuz ay önce normal, miadında doğum yapan 27 yaşındaki hasta, derin anemi ve bilateral adneksial kitle ile kliniğimize başvurdu. Klinik bulgular tipik olmasa da ön tanı olarak metastatik koryokarsinom düşünüldü. Serum hCG düzeyleri düşük olan hastada tanısal biopsilerle koryokarsinom varlığı kanıtlanamadı. Hastalık hızlı ve agresif seyretti. Karaciğer ve dalak metastazlarının spontan hemorajileri sonucu acil operasyona alınan hasta intraoperatif kaybedildi. Metastatik koryokarsinom tanısı, dalak ve karaciğerin postmortem incelenmesi sonrasında kanıtlandı.

**Sonuç:** Koryokarsinomun düşük serum hCG düzeyleriyle seyredebileceği düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Gestasyonel trofoblastik neoplazi, koryokarsinom, metastaz.

### GİRİŞ

Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi (GTN)'ler; parsiyel ve komplet mol hidatidiform, invaziv mol hidatidiform, plasental-site trofoblastik tümör ve koryokarsinom'dan oluşan, lokal invazyon ve metastaz özellikleri farklı olan bir dizi hastalığı tanımlar. Lokal invaziv (nonmetastatik) GTN %15 sıklıkta komplet mol hidatidiformun evakuasyonu sonrası gelişir. Metastatik GTN ise %50 sıklıkta mol hidatidiform sonrası gelişirken bunu abortus/ektopik gebelik (%22.5) ve normal gebelik (%2.5) takip eder (1). Metastatik hastalık bu gebeliklerden hemen sonra oluşabileceği gibi, yıllar sonra da ortaya çıkabilir (2).

### ABSTRACT

**Objective:** To present a metastatic choriocarcinoma case with low levels of serum hCG.

**Case report:** Twenty-seven years old patient who was delivered nine months ago, was admitted to our institute with findings of deep anemia and bilateral adnexial masses. Although the clinical findings were not typical, metastatic choriocarcinoma diagnosis was thought. Serum levels of the hCG were found lower and biopsies were not confirm the diagnosis. The disease was rapidly and aggressively progressed. She was taken to operation under emergency conditions because of the spontaneous bleeding from the metastatic lesions of the liver and the spleen. She was missed intraoperatively. Postmortem choriocarcinoma diagnosis was evidenced by histopathologically from spleen and liver.

**Conclusion:** Choriocarcinoma should be considered even in low serum hCG levels.

**Keywords:** Gestational trophoblastic neoplasia; choriocarcinoma; metastasis.

Metastatik GTN'de histolojik tanı genellikle koryokarsinom'dur (1). Esas yayılım yolu hematojen olup en sık metastaz yaptığı bölgeler %80 akciğer, %30 vajen, %10 beyin ve %10 karaciğerdir. Hematojen yayılım göstermesi nedeniyle, teorik olarak her yere metastaz yapabileceği düşünülse de dalak, böbrek ve kemik tutulumu nadirdir (3).

GTN'de cerrahi tedavinin yeri primer veya adjuvan olarak değişebilir. Acil cerrahi girişim hemoraji, rüptür, sepsis gibi komplikasyonların tedavisinde gerekebilmektedir (4). Metastatik olguların %20'sinde uterusu tümör saptanmaz. Primer histerektominin metastatik hastalıkta terapötik yararı kesin olarak belirlenememiştir (1).

Geliş tarihi: 20.03.2005

Kabul tarihi: 25.05.2005

\*Doç. Dr.; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa

\*\*Yard. Doç. Dr.; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

\*\*\*Yard. Doç. Dr.; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı Anabilim Dalı, Şanlıurfa

\*\*\*\*Prof. Dr.; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa

İletişim: Müge HARMA

6. Sokak, 2/9, Bahçelievler, 06500 Ankara

Tel: 0414 316 30 32

Fax: 0414 316 30 32

E-posta: mugeharma@superonline.com

Bu olgu sunumunda geç başvuru nedeniyle tanı almada geciken, yaygın (karaciğer, dalak, böbrek, kemik) metastazları bulunan ve acil cerrahi girişim gerektiren GTN olgusunu literatür bilgileri ışığında değerlendirmeyi amaçladık.

### OLGU SUNUMU

G6 P4 Y4 A2 olan 27 yaşındaki hasta, dokuz ay önce evde, ebe yardımı ile miadında spontan vaginal yolla 3000 gr., canlı bir adet kız çocuk doğurmuştur. Doğumunda her hangi bir sorun tanımlamayan hasta, postpartum hiç adet görmemiş. Ancak, yeni başlayan karın ağrısı, halsizlik ve kilo kaybı yakınmalarının olması üzerine Şanlıurfa Doğumevine başvurmuş. Burada, anemi nedeniyle dört ünite kan transfüzyonu yapılmış ve merkezimize derin anemi ve bilateral adneksial kitle ön tanıları ile refere edilmiştir.

Hastanın kliniğimize kabulünde yapılan fizik muayenesinde genel durumu düşük, kaşektik, deri ve skleralar soluk, nabız taşikardik, akciğer seslerinde kabalaşma saptandı. Abdomende tüm kadranlarda yaygın hassasiyet ve rebound vardı.

Jinekolojik muayenesinde kollum üst dudakta geniş erozyon izlendi. Bimanuel muayenede her iki adneksial alanda mobil, solid, kitle belirlendi. Adneksial bölgeler hassas ve palpasyonda ağırlı olup uterus antevort, antefleks pozisyonda ve normal büyüklükte idi.

Ultrasonografi (USG)'de uterus normal ekojenitede, endometrium ince, uterus anteriorunda muhtemelen her iki over kaynaklı olduğu düşünülen 12x7x7 cm boyutlarında kitle ve bunun içinde ince septasyonlar gösteren, en büyüğü üç cm çapında olmak üzere solid zemin üzerine yerleşimli, multipl kistik oluşumlar izlendi. Karaciğer ve dalakta metastazla uyumlu olabileceği düşünülen multipl kitleler saptandı.

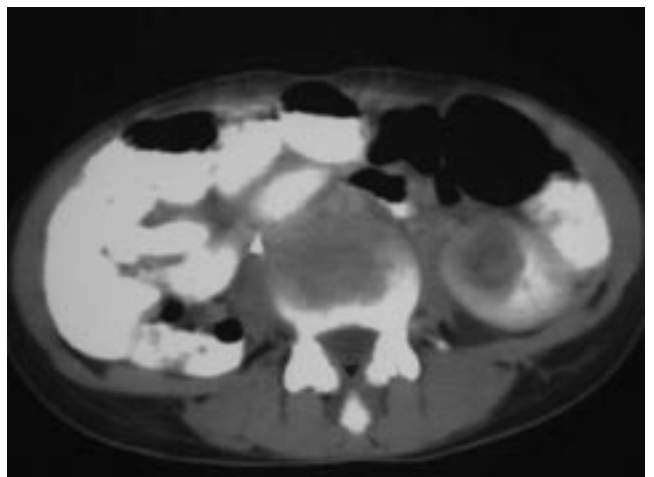
Bilgisayarlı tomografi incelemesinde, sağ akciğer bazalinde 1.5x1 cm boyutunda düzgün nodüler yapı olduğu gözlemlendi. Karaciğerin boyutları normal olup, değişik lokalizasyonlarda farklı boyutlarda, sınırları düzensiz, metastazla uyumlu olabileceği düşünülen çok sayıda hipodens lezyon mevcuttu.

Dalak alt polde dört cm çapında, düzgün sınırlı, hipodens, metastazla uyumlu nodüler oluşum izlendi. Sol böbrekte alt pol lokalizasyonunda kortikal yerleşimli 1.5x2x3 cm ve 3x3x3 cm boyutunda düzgün sınırlı, hipodens kitleler, böbrek tutulumu olarak değerlendirildi (Şekil 1). Sol femur başında milimetrik boyutta, ortası hipodens, çevresi hiperdens olan nodüler oluşum izlendi.

Yapılan hematolojik ve biyokimyasal incelemelerde: Hb: 9.6 g/dL, Hct: %30.2, PLT: 208.000/ $\mu$ L, WBC: 9200/ $\mu$ L. LDH: 824 U/L (100-190), PT: 15.5 sn, PTT: 27.9 sn, fibrinojen: 288 mg, sedimentasyon hızı: 30 dk'da 50 mm, 1saatte 98 mm olarak saptandı. Hepatit serolojisi negatif bulundu.

Hastanın tümör belirteçleri beta hCG: 1631 mIU/mL (0-5), AFP: 0.37 IU/ml (0.5-5.0), CA 125: 43.40 U/ml (0-35), CA 15-3: 44.15 U/mL (0-25), CA 19-9: 17.26 U/ml (0-39) olarak ölçüldü.

Tiroid USG'de sağ lobda üç mm büyüklüğünde kistik lezyon saptandı. Tiroid hormonları; TSH: 0.010 uIU/mL (0.2-4.4), T3: 350.2 ng/dl (84.6-201.8), T4: 22.00 ug/dl, (5.1-14.6), FT3: 8.16 pg/ml (1.8-4.6), FT4: 3.67 ng/dl (0.9-1.7) olarak ölçüldü. Bulguları hipertiroidi ile uyumlu olan hastaya 300 mg/gün dozunda propylthiouracil ile antitiroid tedavi başlandı.



**Resim 1:** Sol böbrek alt polde, kortikal yerleşimli metastatik hipodens kitle.

Hastaya klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte (hipertiroidizm, radyolojik bulgular ve düşük de olsa hCG yüksekliği) Evre IVb (tüm diğer metastatik bölgeler, bir risk faktörü var) GTN ön tanısı konuldu (5). Risk faktör skorlamasına göre total skoru 13 olarak hesaplandı ve yüksek riskli GTN (total skor  $\geq 7$ ) olarak kabul edildi (6). Kesin tanı için histolojik örneklemeye yapılmasına karar verildi.

Hasta ASA risk III ile operasyona alındı. Önce genel anestezi altında muayenesi yapıldı, bilateral adneksial kitle palpe edildi. Perine, vulva, vajen normal görünümde idi. Serviks üst dudakta 3x2 cm büyüklüğündeki erozyon LEEP eksizyon ile çıkarıldı. Probe küretaj ile endometriumdan biyopsi alındı. Yapılan eksploratris laparotomide batın içinde açık renkli, hemorajik asit sıvısı görüldü ve sitolojik inceleme için örneklemeye yapıldı. Her iki over yaklaşık 6x7x8 cm boyutlarında olup, yer yer kanamalı, lobule multipl kistik kitleler dikkat çekti. Over tümörü düşünülerek her iki over dokusu tubalarla birlikte total olarak çıkarıldı. Batın eksplorasyonunda, karaciğer ve dalakta kanamalı, kahve renkli, solid kitleler metastaz lehine düşünüldü. Hastanın intraoperatif hemodinamisinin labil seyretmesi ve kanama riski nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılamadı. Peroperatif ve postoperatif dönemde hastaya toplam dört ünite taze tam kan ve iki ünite taze donmuş plazma transfüzyonu yapıldı.

Alınan materyallerin histopatolojik tanısı postoperatif 10. günde konulabildi ve patolojik incelemesi “overlerde korpus luteum kistleri, normal tubalar, progesteron etkisinde endometrium, kronik servisit, batın sıvısı sitolojisi şekilli kan elemanları” olarak rapor edildi.

Bunun üzerine karaciğer ve akciğerdeki lezyonlardan ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmasına karar verildi. Postoperatif 11. günde bilgisayarlı tomografi eşliğinde belirtilen biyopsiler alındı. Bu işlemle örneklenen dokuların üç gün sonra alınan patoloji raporunda “materyallerin değerlendirilme için yetersiz bulunduğu” bildirildi.

Postoperatif 16. günde genel durumu akut olarak kötüleşen hastanın Hb 6.9 g/dL, Hct %20.5’e düştü.

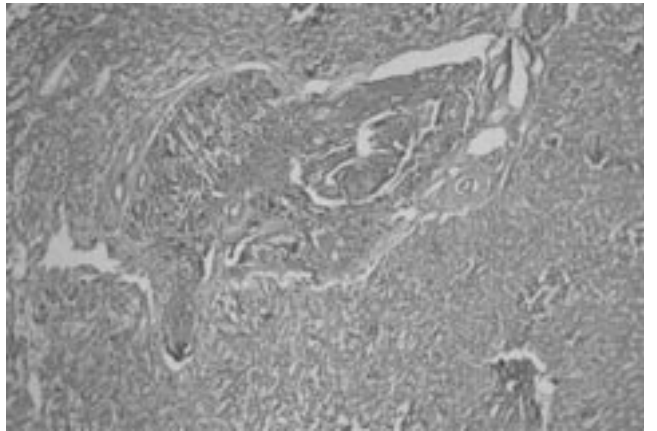
Parasentezde taze kan aspire edilmesi üzerine “akut intraperitoneal kanama” ön tanısı ile acil laparotomi yapıldı. Genel Cerrahi uzmanı ile birlikte yapılan değerlendirmede peritoneal kavitede 1500 cc kadar taze, parlak, kırmızı kanama olduğu, masif kanama odağının dalak loju ve karaciğer sol lobundan kaynaklandığı gözlemlendi. Splenektomi ve karaciğere sol lobektomi yapıldı ancak intraoperatif kardiyak arrest gelişen hasta yapılan bütün girişimler ve resusitasyona rağmen kaybedildi.

Hastanın hepatektomi ve splenektomi materyallerinin patolojik incelenmesi sonucu her iki dokuda da koryokarsinom metastazı saptandı (Şekil 2, 3). Hastanın eşi otopsi yapılmasını kabul etmedi.

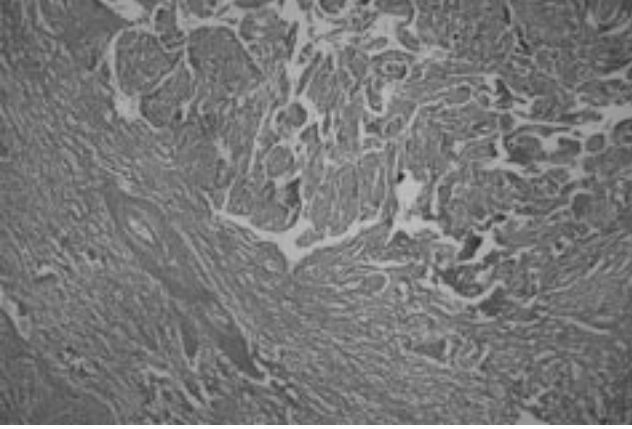
Sonuç olarak uterusu primer lezyonu olmayan olgunun histopatolojik tanısı ancak metastaz yaptığı dokulardan ve postmortem konulabildi. Evre IVb koryokarsinom ön tanısı doğrulandı.

## TARTIŞMA

Koryokarsinoma, histopatolojik olarak korionik villus yapısı göstermeyen trofoblastların oluşturduğu solid hücre adaları ve kordonları ile karakterizedir. Tümörün mikroskopisinde hCG üreten sınırsız trofoblastların, sitotrofoblast ve intermediate trofoblastların oluşturduğu solid adaları böldüğü (dimorfik büyüme paterni), bazen de çevresini kuşattığı (monomorfik büyüme paterni) görülür (2). Bu durum ayırı-



**Resim 2:** Karaciğer dokusunda koryokarsinom metastazı (H+E x100).



**Resim 3:** Dalak dokusunda koryokarsinom metastazı (H+E x100).

cı tanıda güçlük yaratır ancak immünohistokimyasal hCG boyaması ile sinsityotrofoblastlar gösterilebilir.

Oluşan nekroza bağlı, çok az canlı doku içeren ya da hiç içermeyen koryokarsinomun, genellikle kendi vasküler stroması yoktur. Vasküler desteğini, konak damarlara invazyonla sağlar. Tipik koryokarsinomda myometrial invazyon yaygındır ancak kimi zaman uterin kavite içerisindeki tümör, sadece nekroz ve kan fibrin kitlelerinden oluşur (1, 2, 7). Bu tür olgularda kavitedeki tümör regresyon gösterir ancak semptomlar uzak metastazlara bağlı olarak ortaya çıkar.

Bizim olgumuzda endometrial küretaj materyalinde koryokarsinomaya ait morfolojik bulgu yoktu ve rezidü tümöre rastlanmadı. Hastanın ilk laparotomisi anesteziye bağlı nedenlerle hızla sona erdirildi. Histerektomi yapılmadığından myometriumu incelemek olanağımız yoktu. Fakat USG ve Doppler ölçümleri, uterusta tümöral infiltrasyon olmadığını düşündürdü. Metastatik (karaciğer ve dalak) lezyonlarda yapılan immünohistokimyasal hCG boyaması ise zayıf pozitif. Tümördeki hCG üretiminin azalışı (immünohistokimyasal zayıf boyanma ve düşük serum hCG düzeyleri) yaygın nekroza bağlı biyolojik davranış değişikliği olarak değerlendirildi.

Koriokarsinom, çoğunlukla gebeliği takiben kısa bir süre içerisinde ortaya çıkar. Ancak bu intervalin on yıla kadar uzadığı bildirilmektedir (2). Oluşan gebelik ne kadar anormal ise, koryokarsinom gelişim

riski o kadar artar. Bizim olgumuzda ise koryokarsinom, normal term gebelikten dokuz ay sonra gelişerek intrakaviter komponenti regrese olmuş ancak myometrial vasküler invazyonla sistemik yayılıma geçmiş ve karaciğer, dalak, akciğer, kemik metastazları yapmıştır. Yaygın metastazlara bağlı yüksek hCG düzeyleri beklenen bu olgu, koryokarsinomun atipik biyolojik davranışı ile agresif klinik seyir gösterebileceğine dair bir örnektir.

Koriokarsinomun semptomatolojisi değişkendir. En sık rastlanan bulgu, anormal uterin kanama olmakla birlikte myometrial invazyona rağmen klinik bulgu vermeyen olgular hiç de nadir değildir (8). Tümörün metastatik yayılımı esas olarak hematojen yolla olur. Berkowitz ve ark., karaciğer, dalak ve böbreklere olan metastaz sıklığını sırasıyla, %10, %5 ve %5 olarak bildirmektedirler (7). Türkiye'den ise Ayhan ve ark., her üç dokuya olan metastaz oranlarını %7.6 olarak bildirmişlerdir (1). Tümörün renal tutulumu nadirdir (10). Olgumuzda histopatolojik olarak doğrulanamasa da radyolojik olarak renal metastaz düşündürülen bulgu saptanmıştır.

Günümüzde bilinen tümör markerları arasında en ideali olan hCG, gestasyonel neoplazilerde tanı ve takip amacıyla kullanılmaktadır. Riskli olguların saptanmasını da sağlayan serum hCG düzeyleri, tümör yüküyle yakın ilişkilidir. Ancak unutulmaması gereken bir nokta, nadir de olsa büyük tümör hacimlerinde beklenen aksine serum değerleri düşük seyredebilir. Bu tümörler kötü differansiye ve agresif biyolojik davranışlı "hCG ile boyanmayan tümörler" (non-hCG staining tumor) olarak adlandırılır (11).

GTN'ler yaygın metastaz yapmış olsalar bile kemoterapiye iyi yanıt veren nadir kanserlerdendir. Uygulanacak kemoterapi olgunun evresi ve risk grubuna göre belirlenir. Kemoterapi protokolü tek ajan kemoterapiden, toksisitesi yüksek kombine kemoterapiye kadar değişir. Bizim olgumuz yüksek riskli olması nedeniyle kombine kemoterapi adayı idi. Ancak kombine kemoterapinin temel prensipi olarak "kanserin varlığının histolojik olarak gösterilmesi" gerektiğinden kemoterapi uygulanması mümkün değildi. Diğer yandan, kesin tanı hastanın ölümünden önce

konulabilmiş olsaydı bile performans statusunun düşük olması (Karnofsky skoru: %30, GOG skoru: 4) bunu engellemekteydi.

Kemoterapötik ajanların etkin kullanımıyla koryokarsinomun mortalitesi %20'lerin altına düşmüştür (12). Normal gebelik sonrası ortaya çıkan koryokarsinom olguları yüksek risklidir. Mortalite oranları gebelik sonrası interval ve ilk başvuruındaki metastaz varlığı ile orantılı olarak progresif artış gösterir (13). Sunulan olgu hem term gebeliği takiben ortaya çıkmış olması, hem de gebelik sonrası intervalin daha uzun olması nedeniyle mortalitesi yüksek grupta yer almaktaydı.

GTN'ler anormal gebeliklerden sonra daha sık görülür ve sıklıkla anormal uterin kanamaya yol açarlar. En sık akciğerlere metastaz yapan ve yüksek serum hCG düzeyleri oluşturan GTN'lerin kemoterapiye yanıt oranları çok iyidir. Ancak bizim olgumuzda tam tersine, koryokarsinom term gebelikten sonra ortaya çıkmış, akciğer dışı nadir görülen uzak organ metastazları tabloya hakim olmuş ve serum hCG düzeyleri anlamlı yükselmemiş olup, hastada amenore ön planda bulunmaktaydı. Primer odakta tümör saptanmayıp, metastazlara bağlı semptomların klinik bulguları oluşturduğu olguda kemoterapi uygulanamamış, histopatolojik tanı konulması güçlük yaratmıştır.

Bu olgudan çıkarılacak sonuç, hastalığın farklı biyolojik davranışına bağlı olarak GTN'de serum hCG düzeylerinin düşük olabileceğidir. Bu gibi olgularda şüpheli davranarak, tek başına hCG ile karar verilmemesi ve hastalığın yönetimi klinik bulgularla birlikte yapılarak, atipik seyirli koryokarsinom olasılığı aklagelmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Ayhan A. Metastatik gestasyonel trofoblastik hastalıklar. In: Özalp SS (ed). Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar. Anadolu Üniversitesi Basımevi. Eskişehir, Türkiye, 1997; 153-171.
2. Shih leM, Kurman RJ, Gestastional Trophoblastic Disease and Related Lesions. In: Kurman RJ (ed). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th ed. Springer-Verlag, New York, USA, 2002; 1193-1247.
3. Thanikasalam K. Post-hysterectomy choriocarcinoma with pulmonary and renal metastases. Med J Malaysia 1991; 46: 187-191.
4. Kesim MD, Yücesan B, Özdemir S, Aydemir A, Mandracı G. Acil cerrahi girişim gerektiren iki koryokarsinom olgusu. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 2001; 15:45-47.
5. Ngan HY, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Gestational trophoblastic diseases. J Epidemiol Biostat 2001; 6: 177-184.
6. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. Int J Gynecol Cancer 2001; 11: 73-77.
7. Redline RW, Abdul-Karim FW. Pathology of gestational trophoblastic disease. Semin Oncol 1995; 22: 96-108.
8. Mazur MT, Lurain JR, Brewer JI. Fatal gestational choriocarcinoma. Clinicopathologic study of patients treated at a trophoblastic disease center. Cancer 1982; 50: 1833-1846.
9. Berkowitz RS, Bernstein MR, Laborde O, Goldstein DP. Subsequent pregnancy experience in patients with gestational trophoblastic disease. New England Trophoblastic Disease Center, 1965-1992. J Reprod Med 1994; 39: 228-232.
10. Tai KS, Chan FL, Ngan HY. Renal metastasis from choriocarcinoma: MRI appearance. Abdom Imaging 1998; 23: 536-538.
11. Yüce K. Jinekolojik kanserlerde tümör belirleyiciler. In: Kişnişçi HA Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara, Türkiye, 1996: 1036-1046.
12. Song HZ, Yang XY, Xiang Y. Forty-five year's experience of the treatment of choriocarcinoma and invasive mole. Int J Gynaecol Obstet. 1998;60 Suppl 1:S77-83.
13. Crawford RA, Newlands E, Rustin GJ, Holden L, A'Hern R, Bagshawe KD. Gestational trophoblastic disease with liver metastases: the Charing Cross experience. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104:105-109.