

NADİR GÖRÜLEN BİR GESTASYONEL TROFOBLASTİK NEOPLAZİ FORMU; PLASENTAL SİTE TROFOBLASTİK TÜMÖR VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

A RARE GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA FORM; PLACENTAL SITE TROPHOBLASTIC TUMOR AND LITERATURE REVIEW

Lebriz Hale Aktün¹, Betül Yorgunlar¹, Murat Naki²,
Suna Özdemir², Faruk Köse²

ÖZET

Plasental site trofoblastik tümör (PSTT) intermediate gestasyonel trofoblastlardan kaynaklanan Gestasyonel trofoblastik neoplazilerden (GTN) bir tanesidir. GTN'lerin nadir görülen bir tipidir ve şimdiye kadar literatürde 300 kadar olgu bildirilmiştir (1). Trofoblastik tümörlerin %1-2'sini oluşturur (2). Düşük insidansda olması etyoloji ve klinikopatolojisinin anlaşılmasını sınırlandırır. Tipik olarak reproduktif yaştaki kadınlarda görülür ve term gebelikten aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkabilir. Fakat herhangi bir gebelikten sonra da ortaya çıkabilir. PSTT'ye erken evrede tanı koymak kolay değil çünkü hastalar sıklıkla düzensiz vaginal kanama ve amenore ile başvururlar. β -HCG seviyeleri genellikle orta derecede yüksek ve koryokarsinomlu hastalardan daha düşüktür (3). Tanı için intermediate trofoblastlarda proliferatif büyüme myometrial kaslara infiltrasyon gereklidir. Tanı için intrauterin aspirasyon yetersiz, uterin küretaj gereklidir. GTN'ler kemoterapiye duyarlı iken, PSTT'lar zayıf biyolojik davranışından dolayı göreceli olarak kemorezistanstırlar (3). PSTT yavaş büyür, uterus içine yayılır ve lenf nodlarına geç metastaz yapar. Non metastatik hastalığın en etkin tedavisi histerektomidir (3). Yüksek mitotik indeksli büyük tümör volumlü ve metastatik olgularda adjuvan kemoterapi önerilir. Biz bu olgu sunumunda 32 yaşında yüksek B-HCG seviyesi ve düzensiz kanamalarla kliniğimize başvuran bir hastada yapılan tetkiklerde PSTT tanısı alan bir hastayı sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi; Trofoblastik Tümör.

Geliş Tarihi: 13/10/2015

Kabul Tarihi: 02/02/2016

¹Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

²Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Departmanı, İstanbul

İletişim: Dr. Lebriz Hale Aktün

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

Tel: 0532 770 66 66

E-posta: lebrizhale@gmail.com

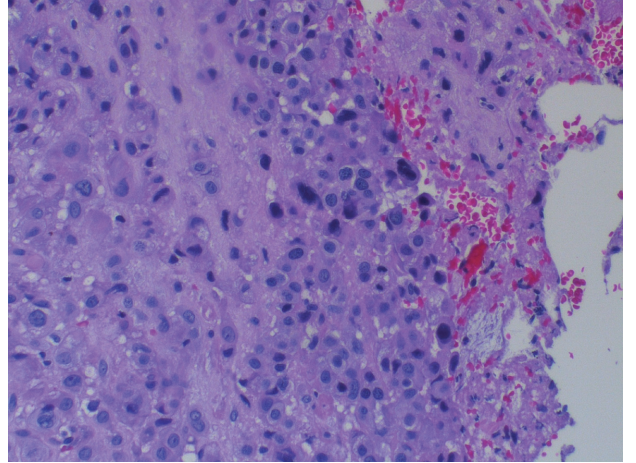
ABSTRACT

Placental site trophoblastic tumor (PSTT) is one of the gestational trophoblastic neoplasias (GTN) arising from intermediate gestational trophoblasts. It is a rarely seen type of GTN's, and 300 cases have been reported in the literature so far (1). It also covers 1-2% of trophoblastic tumors (2). Having a low incidence limits the understanding of its etiology and clinical pathology. Typically seen in women of reproductive age and term pregnancy may occur months or years later. It may occur after any pregnancy as well. PSTT is not easy to diagnose in the early stages because patients often present with irregular vaginal bleeding or amenorrhea. β -HCG levels are generally lower than those patients moderately high and choriocarcinoma (3). Infiltration of the proliferative growth myometrial muscle in the intermediate trophoblast is required for diagnosis. Intrauterine aspiration is inadequate and uterine curettage is required for diagnosis. While GTNs are responsive to chemotherapy, PSTTs are relatively chemoresistance due to the weak biological behavior (3). PSTT grows slowly, spreads into the uterus, and makes metastasis passing to lymph nodes. Hysterectomy is the most effective treatment to the non-metastatic disease (3). For metastatic patients and with high mitotic indexed large tumor adjuvant chemotherapy is recommended. We aim to provide a PSTT which is a rare form of GTN's case accompanying the literature in the case report.

Key Words: Gestational Trophoblastic Neoplasia; Trophoblastic Tumor.

OLGU

32 yaşında gravida 2 parite 2 yaşayan çocuğu 2 olan, bir yıl önce sezaryen ile doğum yapan hasta 4 aylık laktasyon amenoresinin ardından düzensiz kanama şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Gebelik takibinde herhangi bir antenatal ve postnatal komplikasyon izlenmemiş olup sağlıklı bir erkek bebek sezaryenle doğum yapmıştır. Yapılan jinekolojik muayenede serviks nullipar, uterus yumuşak ve normal büyüklükte, bilateral overler serbest idi. Yapılan transvaginal ultrasonografi'de uterusda kaviteye bası yapan 4x5 cm kistik dejenerasyon içeren kitle saptandı. β -HCG sonucu 237 mIU/ml idi. Yapılan MR görüntülemesinde endometrial kavite içerisinde heterojen yapıda, içerisinde hemorajik alanlar ve kistik alanlar-dilate vasküler yapılar ile uyumlu olabilecek alanlar bulunan, myometrium-endometrium bileşkesinin bozulmasına neden olan kitle tesbit edildi. Tekrarlayan β -HCG düzeyleri 7.52 ve 953 mIU/mlt olan olguya bu bulgularla probe küretaj uygulandı. Patoloji sonucu plasental site trofoblastik tümör olarak geldi. Torax BT ve pelvik MR'da metastatik hastalık bulgusuna rastlanmadı. Bu ön tanıyla hastaya dış merkezde histerektomi operasyonu yapıldı. Uterus spesmeninin histopatolojik değerlendirilmesinde uterus fundusta lokalize yaklaşık 2 cm çapında, myometriuma sınırlı lenfovasküler tutulum gösteren PSTT rapor edildi (Şekil 1). İmmunohistokimyasal inceleme sonucu β -HCG seyrek hücrede pozitif, P 63 negatif, Ki 67 proliferasyon indeksi değişken olup %5-40 idi. Mitotik index:10/10 BBA idi. Olgu Evre 1 olarak kabul edildi. Medikal onkoloji tarafından ek girişim düşülmedi. Hastanın 3 aylık takibinde β -HCG ve pelvik MR sonucu normal olarak değerlendirildi.



Şekil 1 • Myometriumda kas demetleri arasında karakteristik infiltrasyon gösteren intermediate trophoblastic hücreler (H.E. X200).

TARTIŞMA

PSTT invazif intermediate gestasyonel trofoblastlardan kaynaklanan GTN' in nadir görülen bir formudur ve tüm GTN'lerin %1-2 sini oluşturur (2). Diğer GTN tipleri parsiyel ve komplet mol hidatiform, invazif mol, koryokarsinom epitelioid trofoblastik tümördür. PSTT ilk olarak 1978'de Kurrman ve ark. Tarafından 12 olgu serisi olarak tanımlanmış ve trofoblastik pseudotümör olarak adlandırılıp benign bir patoloji olduğu düşünülmüştür. O zamandan bu yana literatürde 300 olgu tanımlanmış olup malign potansiyel taşıdığı ortaya konulmuştur.

PSTT'ler herhangi bir gebelik durumundan sonra oluşabilirler. Mol Hidatiform, spontan abort, ektopik

gebelik ve en sık da term gebelik sonrası meydana gelirler (3). Baergen ve ark yaptıkları literatür taramasında olguların %57 sinin term gebeliği, %17 sinin abortusu %26'sının molar gebelik ile birlikte olduğunu buldular (4). Postmenopoz PSTT nadir görülür PSTT sıklıkla amenore ile prezente olduğundan postmenopoz olgularda gözden kaçabilir. Gillespie ve ark.da (5) 4998 GTN li olgunun 7 tanesinin PSTT olduğu bir derlemede bir olgunun daha önce bir gebeliği olmadığını tanımladılar. Aynı çalışmada olguların 5' i dişi konseptusktan sonra birininde çoğul gebelikten sonra oluştuğu bildirilmiştir. Hui ve ark yaptıkları bir çalışmada 20 olguda Y kromozom yokluğunu göstermişlerdir (6). Paternal X kromozomunun bu tümörde fonksiyonel bir role sahip olabileceğini düşünmüşlerdir. Yine Hassadia ve ark. PSTT li olgularda dişi fetus predominansı olduğunu göstermişlerdir (7). Bizim olgumuzda literatürden farklı olarak erkek bebek öyküsü mevcuttu.

Hastalar en sık amenore periyotları ile birlikte olan anormal vaginal kanama ve çeşitli organ metastazları ile başvururlar. Ayrıca abdominal ağrı, uterus rüptür, postmenopoz kanama şikayetleride görülebilir (7). Bizim olgumuz literatürle uyumlu olarak term gebeliği takiben amenore ve düzensiz adet kanaması ile başvurmuştur. Bazı olgular asemptomatik olup yalnızca β -HCG seviyesindeki persiste artış ile tanı konulabilir (8). PSTT li hastalarda sıklıkla düşük persiste serum β -HCG düzeyleri mevcuttur. β -HCG' nin PSTT'li olgulardaki önemi koryokarsinom ve molar gebeliklerin tanısı ve tedavisindeki yeri kadar açıklık kazanmamıştır. İleri evre PSTT' de yüksek serum β -HCG seviyeleri izlendiği fakat başlangıç β -HCG seviyelerinin evre ve sağ kalım oranları ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir (4). Hassadia ve ark. 10.000 mIU/ml üzerindeki değerlerin kötü prognoza işaret ettiğini bildirmişlerdir (7). Günümüzde β -HCG değerleri halen hastalığın takibi ve tedaviye yanıtı izlemede en geçerli yöntem olarak kabul edilmektedir. Bizim olgumuzda da literatürle uyumlu olarak düşük B-HCG seviyeleri mevcuttu.

PSTT' nin klinik ve biyolojik davranışını öngörmek zordur. GTN için kullanılan WHO' nun prognostik sistemi ve FIGO' nun evrelendirilmesi günümüzde kullanılmakta fakat PSTT ile çok uyumlu değildir. Prognostik faktörler arasında önceki gebelikten 2 yıldan daha uzun süre geçmesi, mitotik miktarın 5/10 HPF nin üzerinde olması, yoğun koagulatif nekroz, derin myometrial invazyon ve β -HCG seviyesinin 1000 IU/l'ten fazla olmasıdır (3,4). Fakat bir çalışmada serum B-HCG' nin survial ve rekürrensde prediktif değerinin olmadığı belirtilmiştir (9). Buna rağmen serum B-HCG değerlendirmesi halen en sık kullanılan belirteçtir.

Tanıda histolojik morfoloji ve immunohistokimyasal boyama önemlidir. Histolojik olarak PSTT, mus-

kuler liflere koryonik villi infiltrasyonu olmaksızın intermediate trofoblastik hücre proliferasyonundan meydana gelir (4). PSTT myometriuma derin infiltrasyon ve yüksek invazyon gösterir. Uterin duvara penetre olabilir. Yoğun hemoraji olmamasına rağmen vaskularizasyon yaygındır. Mikroskopik olarak trofoblastik invazyona benzer fakat sıklıkla büyük hücre yatağı veya kitle gibi görülür. PSTT genellikle yuvarlak, polihedral asimetrik birkaç nükleotidli hücrelerden meydana gelir. İmmunohistokimyada PSTT karakteristik olarak HCG için pozitifdir. HPL için pozitif hücrelerin yüksek oranını gösterir. HPL PSTT' in trofoblastlarında yüksek miktarda ekspresed edilir. Koryokarsinomdan farklı olarak HPL'in yaygın, hCG' nin fokal pozitifitesi bu iki hastalığın ayırımında önemlidir. Ki 67 bir proliferasyon belirteçidir ve mitotik aktivite için bir göstergedir. PSTT li hastalarda %10-20, plasental site reaksiyon için %1' den az, koryokarsinom için %50' den fazla pozitiflik gösterir (10,11). P 63, P 53 benzeri bir tümör süpresördür. PSTT nin diferansiyasyonunu gösterir ve pozitif boyama koryokarsinomla ilişkilidir. Bizim olgumuz p 53 ile negatif boyanma Ki 67 ile de %5-40 boyanma göstermiştir. Mitosis değişkendir ve önemli bir prognostik faktördür. Tüm bu belirteçler GTN'lerin ayrıntı tanısında kullanılır. Görüntüleme yöntemleri özellikle metastazı belirlemede kullanılır diagnostik değildir. Ultrasonografi ile görülemeyen olgularda MR özellikle tümörün lokalizasyonu-yayılımını tanımlamada ve tedavinin takibinde önemlidir (12).

Günümüzde GTN sınıflandırılması non-metastatik düşük risk, metastatik ve yüksek risk-metastatik olarak sınıflandırılmaktadır. PSTT'nin biyolojik davranışı yüksek değişkenlik gösterir ve belirtiler prognostik gruplarla uyumlu değildir. Yavaş büyüme ile karakterizedir.

GTN'ler genellikle kemosenstifdir, PSTT'ler ise kemoterapiye rölatif rezistanstırlar (13). Bir çalışmada %61 rezistans veya inkomplet cevap olduğu gösterilmiştir (3). Bundan dolayı primer tedavisi cerrahidir. Lokalize hastalığı bulunan bir çok vakada total abdominal histerektomi etkin tedavidir. Gillespie ve ark (5) uterusla sınırlı hastalığı olan olgularda kemoterapisiz cerrahi tedavi ve takiplerinde 3 yıldan 9 yıla kadar hastaliksız dönem olduğunu göstermişlerdir. Yine Hassadia ve ark (7) yalnızca cerrahi ile tedavi edilen hastalarda 3 ay ile 10 yıl arasındaki takiplerde hiç rekürrens rastlamamışlardır. Schmid ve ark (3) kemoterapi ile karşılaştırıldığı zaman cerrahi ile tedavi edilen lokal hastalık için çok az rekürrens oranı bildirmişlerdir ve kemoterapinin yararının gösterememişlerdir. PSTT de metastaz lenfatik yolla ve sıklıkla paraartik ve pelvik lenf nodlarına olmaktadır. Stage 1 olgularda lenfadenektomi özellikle %50'den fazla myometrial invazyon varlığı gibi riskli gruplarda önerilir (13). Ayrıca lenfatik

metastaz FIGO klasifikasyon sistemine dahil değildir. Kombine kemoterapi ve cerrahi tedavisi stage 2 hastalara önerilir (3,14). Stage 1 olgular için kötü prognostik faktöre sahip olanlar, en son gebelikten itibaren geçen süresi uzun olanlar, yüksek mitotik aktiviteye sahip olanlar, vasküler invazyon ve derin myometrial invazyonu olanlar, seröz membran invazyonu olanlar, postop β -HCG düzeyleri yüksek devam edenlere ayrıca kemoterapide önerilebilir (3,8,15). Bizim olgumuz bu risk faktörlerine sahip olmadığından stage 1 kabul edilip yalnızca cerrahi tedavi uygulanmıştır. Feltmate ve ark. operasyonu takip eden hafta içinde kemoterapi başlanıldığı zaman prognozun iyi olduğunu göstermişlerdir (8). Farklı kemoterapi rejimleri arasında bir fark yoktur. EMA/CO, EMA/EP ve EMA rejimleri en sık uygulananlardandır (3,4,8,15,16). Fertilitatesini korumak isteyen hastalarda tümörün lokal rezeksiyonu birkaç olguda tanımlanmıştır (17). Shen ve ark 6 hastada uterus korunması amacıyla cerrahi ve kemoterapi kombinasyonunu başarı ile uygulamışlar ve hastaların birinde terme kadar giden bir gebelik tanımlamışlardır (17). Konservatif tedavinin başarı şansının düşük olduğu konusunda hasta yeteri kadar bilgilendirilmelidir. Genç hastalarda, prognostik faktörü bulunmayan, tümörün fokal olduğu olgularda önerilmelidir (17).

Sonuç olarak, PSTT klinik ve histolojik tanısı zor nadir görülen bir GTN' dir. Diğer GTN'lerden spesifik tanısı yapılmalıdır. Genellikle amenore ve metroraji gibi non-spesifik semptomlarla kendini gösterir. Bazen son gebelikten yıllar sonra ortaya çıkar. Tanı için β -HCG yüksekliğinin takibi önemlidir fakat B-HCG seviyesi diğer GTN'ler kadar yüksek değildir. 2009' da FIGO evreleme sistemini WHO' dan modifiye etmiştir. Her ikisinde de en önemli prognostik faktör önceki gebelikten itibaren geçen süredir. Rölatif olarak kemorezistans olup prognozu değişkendir. Önerilen tedavi cerrahidir. Stage 1 hastalarda KT önerilmez fakat kötü prognozlu hastalarda önerilir. En iyi KT rejiminin hangisi olduğuna dair bir konsensus yoktur.

KAYNAKLAR

1. Lan C, Li Y, He J, Liu J. Placental site trophoblastic tumor: lymphatic spread and possible target markers. *Gynecol Oncol* (2010) 116:430-7
2. Cole ME, Broaddus R, Thaker P, et al. Placental-site Trophoblastic Tumors: A Case of Resistant Pulmonary Metastasis. *March* 2008;vol. 5. no 3.
3. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009; 374:48-55.
4. Baergen, R.N., Rutgers, J.L., Young, R.H., Osann, K., Scully, R.E. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol. Oncol* 2006;100 (3), 511-520 (Mar).
5. Gillespie, A.M., Liyim, D., Goepel, J.R., Coleman, R.E., Hancock, B.W. Placental site trophoblastic tumour: a rare but potentially curable cancer. *Br. J. Cancer* 2000. 82 (6), 1186-1190 (Mar).
6. Hui P, Wang HL, Chu P, et al. Absence of Y chromosome in human placental site trophoblastic tumor. *Mod Pathol* (2007) 1:20.
7. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, et al. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecol Oncol* (2005) 99:603-607.
8. Feltmate CM, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* (2001) 82:415-9.
9. Khanlian SA, Cole LA. Management of gestational trophoblastic disease and other cases with low serum levels of human chorionic gonadotropin. *J Reprod Med.* 2006 Oct;51(10):812-8.
10. Piura B. Placental site trophoblastic tumor e a challenging rare entity. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(6):545-551
11. Shih IM, Kurman RJ. Molecular basis of gestational trophoblastic diseases. *Curr Mol Med.* 2002;2:1-12.
12. Brandt KR, Coakley KJ. MR appearance of placental site Trophoblastic tumor: a report of three cases. *AJR Am J Roentgenol* (1998)170:485-7.
13. Lan C, Li Y, He J, Liu J. Placental site trophoblastic tumor: lymphatic spread and possible target markers. *Gynecol Oncol* (2010)116:430-7.
14. Hoekstra AV, Keh P, Lurain JR. Placental site trophoblastic tumor: a review of 7 cases and their implications for prognosis and treatment. [Abstract]. *J Reprod Med* (2004) 49(6):447-52.
15. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* (2011) 204:11-8.
16. Ajithkumar TV, Abraham EK, Rejnishkumar R, Minimole AL. Placental site trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol Surv* (2003)58(7):484-8.
17. Shen X, Xiang Y, Guo L, et al. Fertility-preserving treatment in young patients with placental site trophoblastic tumors. [Abstract]. *Int J Gynecol Cancer* (2012) 22(5):869-74.