

## PLASENTAL SİTE TROFOBLASTİK TÜMÖR: OLGU SUNUMU

Murat ULUKUŞ<sup>1</sup>, Hüseyin YILMAZ<sup>1</sup>, Aydın ÖZSARAN<sup>1</sup>, Osman ZEKİOĞLU<sup>2</sup>, İsmail Mete İTİL<sup>1</sup>, Yılmaz DİKMEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

### ÖZET

*Plasental site trofoblastik tümör (PSTT) gestasyonel trofoblastik hastalıkların (GTH) nadir görülen bir varyantı olup implantasyon bölgesindeki intermediate trofoblastlardan köken almaktadır. Bu olgu sunumunda 28 yaşında PSTT lü bir vaka sunulmuştur. Olgu kliniğimize düzensiz vaginal kanama ve pozitif idrar gebelik testi ile yatırılmıştır. Önceki gebeliğin 14 ay önce ve normal olarak miadında sonlanmış olduğunu ifade etti. PSTT tanısı dilatasyon ve küretaj ile kondu ve ardından makroskopik olarak normal izlenen overler korunarak basit histerektomi uygulandı. Histerektomi materyalinin patolojik olarak incelenmesi tümörün uterus serozasına sınırlı olduğunu gösterdi. Ancak yüksek mitotik aktivite ve yaygın koagülasyon nekrozu varlığı nedeniyle olguya VAC (Vincristin, Actinomycin-D and Cyclofosfamid) ile 6 kür adjuvan çok ajanlı kemoterapi uygulanmasına karar verildi.*

**Anahtar kelimeler:** histerektomi, kemoterapi, plasental site trofoblastik tümör

*Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2008; Cilt: 5 (Özel Sayı): Sayfa: 40- 3*

### SUMMARY

#### PLACENTAL SITE TROPHOBLASTIC TUMOR: A CASE REPORT

*Placental site trophoblastic tumor (PSTT) is a rare variant of gestational trophoblastic disease (GTD) that originates from the implantation site intermediate trophoblast. In this case report, a case of 28-year-old female with PSTT is presented. She admitted to our clinic with irregular vaginal bleeding and a positive urine pregnancy test. Her antecedent pregnancy was a full-term normal pregnancy and interval from the antecedent pregnancy was 14 months. The diagnosis of PSTT was established by dilatation and curettage and subsequently simple hysterectomy was performed with preservation of grossly normal ovaries. Pathologic examination of hysterectomy specimen revealed tumor infiltration limited to the uterine serosa. However, administration of 6 cycles of adjuvant multidrug chemotherapy with VAC (Vincristin, Actinomycin-D and Cyclofosfamid) was decided because of the high mitotic rate and the presence of extensive coagulative necrosis.*

**Key words:** hysterectomy and chemotherapy, placental site trophoblastic tumor

*Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society, (J Turk Obstet Gynecol Soc), 2008; Vol: 5 (Special Issue): Pages: 40- 3*

---

**Yazışma adresi:** Yard. Doç. Dr. Murat Ulukuş. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir  
Tel.: (0232) 390 17 00 / (0232) 390 17 01  
e-posta: ulukusmurat@yahoo.com

Alındığı tarih: 16.01.2008, revizyon sonrası alınma: 16.01.2008, kabul tarihi: 12.02.2008

## GİRİŞ

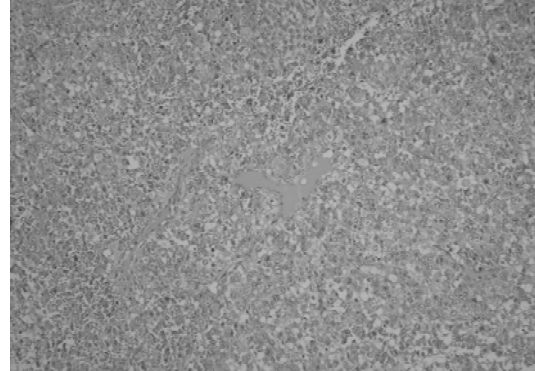
Plasental site trofoblastik tümör (PSTT) gestasyonel trofoblastik hastalıkların (GTH) nadir görülen bir varyantı olup, literatürde yaklaşık 250 kadar vaka bildirilmiştir. Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlardan gelişen GTH m aksine PSTT implantasyon bölgesindeki ekstravillöz trofoblastlardan (intermediate trofoblast-lardan) köken almaktadır<sup>(1)</sup>. Günümüzde bu tümör ile ilgili bilgiler az sayıdaki vaka serileri ve olgu sunumlarıyla sınırlı olduğundan, tümörün biyolojik davranışı ve tedavisi ile ilgili kesin bilgiler sınırlıdır. Bununla birlikte, yaş, önceki gebelik şekli, önceki gebelikte tanı arasındaki süre, tümörün uterusu sınırlı olup olmaması, tanı anındaki  $\beta$ -HCG seviyesi, tümör dokusundaki koagülasyon nekrozu ve yüksek mitotik aktivite prognoz üzerinde etkili olan faktörler olarak bildirilmektedir<sup>(2)</sup>. PSTT daha çok reproduktif yaş grubundaki hastalarda izlenmekle beraber çok nadiren postmenapozal dönemdeki kadınlarda da rapor edilmiştir<sup>(1,2)</sup>. Düzensiz vaginal kanama bu tümörde izlenen en sık semptom olarak bildirilmektedir<sup>(1-3)</sup>. Bu makalede 28 yaşında düzensiz vaginal kanama şikayeti ve pozitif gebelik testi ile kliniğimize başvuran ve yapılan tetkik ve araştırmalar sonucunda PSTT tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

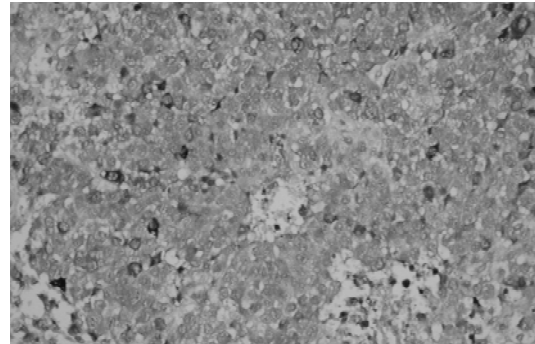
Yirmi sekiz yaşında G1P1 olgu bir aydır devam eden düzensiz vaginal kanama ve idrarda pozitif gebelik testi ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünde 14 ay önce vaginal yolla sağlıklı bir kız çocuk doğurduğunu ve prezervatif ile korunduğunu belirtti. Kendisinde ve aile öykünde herhangi bir sistemik hastalık öyküsü yoktu. Jinekolojik muayenesinde uterus yaklaşık bir aylık gebelik cesametinde ve yumuşak, adneksler bilateral normal olarak palpe edildi. Spekulum muayenesinde sızıntı tarzı vaginal kanama mevcuttu. Serum  $\beta$ -HCG değeri 435 mIU/ml olan olgunun transvaginal USG de uterus kavitenin boş olduğu, endometriumun düzgün ve kalınlığının 7 mm olduğu izlendi. Adnekslerde dış gebeliğe ait herhangi bir bulgu görülmedi, douglasta serbest sıvı izlenmedi. Kliniğe dış gebelik ön tanısı ile yatırılan olguya iki gün sonraki  $\beta$ -HCG değerinin 485 mIU/ml gelmesi ve kanamasının devam etmesi üzerine probe küretaj uygulandı. Küretaj materyalinin histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda olguya PSTT tanısı kondu.

Toraks ve abdomino-pelvik BT çekilen olguda metastatik hastalık bulguları saptanmadı. Bir hafta sonraki  $\beta$ -HCG değeri 2000 mIU/ml olan olguya adneksler hariç total abdominal histerektomi uygulandı. Batın gözleminde uterusun yaklaşık 1 aylık gebelik cesametinde ve yumuşak olduğu ayrıca fundus ön yüzünde seroza altında yaklaşık 0.5 cm.lik iki adet nodül izlendi. Bilateral tuba ve overleri normal olan olgunun üst batın organlarında herhangi bir anormallik izlenmedi. Periton ve omentum biyopsileri alındı.

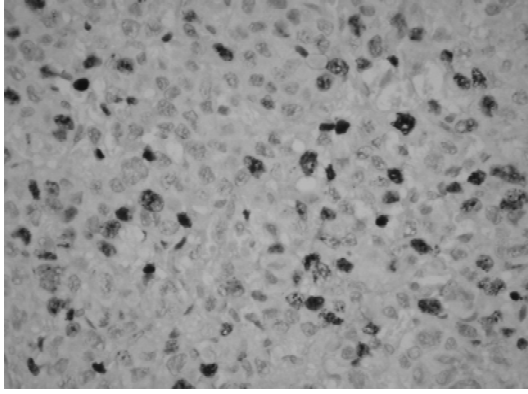
Uterus spesimeninin histopatolojik incelenmesinde kavitede en büyüğü 3 cm ve en küçüğü 0.7 cm boyutlarında olan tümör odakları izlendiği, tümörün serozaya dayandığı ve lenfovasküler tutulum olduğu rapor edildi. Histopatolojik olarak tümör, geniş stoplazmalı, monoformik hücrelerden meydana gelip (Resim 1), immunohistokimyasal olarak human plasental laktojen (HPL) (Resim 2), HCG ve sitokeratin ile pozitif boyanmaktaydı. On büyük büyütme alanında (BBA) 15 mitoz saptanmış olup Ki-67 proliferasyon indeksinin %30 (+) olduğu görüldü (Resim 3). Ayrıca tümör dokusunda koagülasyon nekrozu izlendiği bildirildi. Periton ve omentum biyopsileri ile postoperatif batın yıkama sıvısı benign olarak rapor edildi.



**Resim 1:** Geniş berrak stoplazmaya sahip tümör hücreleri izlenmektedir (HE X 100).



**Resim 2:** Tümör hücrelerinde immunohistokimyasal olarak HPL pozitifliği izlenmiştir (anti-HPL X 200).



**Resim 3:** Tümör hücrelerinde yüksek oranda izlenen Ki-67 pozitifliği (anti-Ki-67 X 400).

Postoperatif 2 ve 4. günlerdeki  $\beta$ -HCG değerleri sırasıyla 615 mIU/ml ve 330 mIU/ml olarak bulundu. Tümörün uterus serozasına kadar uzanmış olması, lenfovasküler tutulum, mitotik indeksin yüksek olması ve beraberinde nekroz varlığı nedeniyle olguya 6 kür VAC (Vincristin, Actinomycin-D ve Cyclofosfamid) tedavisi uygulanmasına karar verildi.

## TARTIŞMA

GTH in oldukça az görülen bir varyantı olan PSTT daha çok reproduktif çağıdaki kadınlarda izlenmektedir. İleri yaşlarda daha nadir görülmekle beraber şu ana kadar bildirilen postmenopozal vaka sayısı 10 dur<sup>(1)</sup>. PSTT ün patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber en sık olarak miat normal gebelikleri, daha nadir olarak da abortusları, GTH ı, ölü doğumları ve hatta dış gebelikleri takiben ortaya çıkabildiği bildirilmektedir<sup>(2-5)</sup>. PSTT lü olan vakaların büyük kısmının dişi konseptus öyküsünü takiben meydana geldiği bilinmektedir<sup>(1,3)</sup>. Hui ve ark 20 PSTT lü olgu üzerinde yapmış oldukları çalışmada bu tümörlerde paternal kaynaklı X kromozomu varlığı ve Y kromozomu eksikliğini göstermişler ve dolayısıyla bu tümörlerin genomdan Y kromozomunun dışlanması sonucunda dişi konseptus trofoektoderminden geliştiklerini bildirmişlerdir<sup>(6)</sup>.

Düzensiz vaginal kanama PSTT lü olgularda kliniğe en sık başvuru nedeni olarak bildirilmekle beraber, daha nadir olarak amenore, karın ağrısı, ve tümörün salgıladığı hPL ye bağlı galaktore de rapor edilmiştir<sup>(1-5)</sup>. Sunduğumuz olgunun 28 yaşında olması, 14 ay önce miadında bir kız bebek doğurmuş olması ve düzensiz vaginal kanama şikayeti ile başvurması literatürde

sunulan vakaların genel klinik özellikleri ile benzerlik göstermektedir.

PSTT ün biyolojik davranışı ve tedavi seçeneklerinin belirlenebilmesi açısından kötü prognostik faktörlerin ortaya konması önem taşımaktadır. Literatürde en geniş vaka serilerinin olduğu dört çalışmadaki toplam 119 hastanın 78'inde (%65.5) tümörün uterus sınırlı olduğu (evre I), 14'ünde (%11.8) pelvise yayıldığı (evre II), 18'inde (%%15.1) akciğer metastazlarının olduğu (evre III) ve 9'unda (%7.6) diğer organ metastazlarının olduğu (evre IV) rapor edilmiştir<sup>(2-5)</sup>. Tümörün uterus sınırlı kaldığı vakalarda sağ kalım oranlarının %95'lerde olduğu, buna karşın uterus dışına yayılımın olduğu vakaların %70'inin cerrahi ve çok ajanlı kemoterapiye rağmen kaybedildiği bildirilmiştir<sup>(2-5)</sup>. Dolayısıyla günümüzde uterus dışına yayılım olması en belirgin kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir<sup>(2-5)</sup>.

Bununla birlikte, önceki gebelik üzerinden 2 yılı aşkın bir sürenin geçmiş olması, 40 yaş üzerinde olma, 10 BBA'nda 5 den fazla mitoz bulunması, maksimum  $\beta$ -HCG değerinin 1000 mIU/ml olması, derin myometrial invazyon, yoğun koagülasyon nekrozu ve tümör dokusu içerisinde berrak sitoplazmalı hücrelerin varlığı da kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir<sup>(2-5)</sup>.

Koryokarsinoma ve molar gebeliklerin değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtı belirlemede  $\beta$ -HCG önemli bir belirteç olmakla beraber, PSTT lü olgulardaki önemi tartışmalıdır. En yüksek serum  $\beta$ -HCG seviyelerinin ileri evredeki tümörlerde izlendiği, buna karşın başlangıç  $\beta$ -HCG seviyelerinin evre ve sağ kalım oranları ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir<sup>(2)</sup>. Çoğu vaka serilerinde başlangıç  $\beta$ -HCG değerinin 500 mIU/ml altında olduğu rapor edilmiştir<sup>(2-5,7)</sup>. Hassadia ve ark 10.000 mIU/ml üzerindeki  $\beta$ -HCG değerlerinin kötü prognoza işaret ettiğini ileri sürmüşlerdir<sup>(3)</sup>. Günümüzde  $\beta$ -HCG halen hastalığın takibinde ve tedaviye yanıtı izlemede en geçerli serum belirteci olarak kabul edilmektedir.

Sunmuş olduğumuz olgunun 28 yaşında olması, başlangıç  $\beta$ -HCG değerinin 435 mIU/ml olması, tümörün uterus serozasında sınırlı kalmış olması ve  $\beta$ -HCG değerinin operasyon sonrası hızla düşme eğilimi göstermiş olması iyi prognostik faktörler olarak değerlendirilmiş, ancak 10 büyük büyütme alanında 15 mitoz bulunması ve yoğun koagülasyon nekrozu kötü prognostik faktörler olarak kabul edilerek olguya 6 kür VAC (Vincristin, Actinomycin-D ve Cyclofosfamid) tedavisi uygulanmasına karar verilmiştir.

GTH in diğer formlarının aksine PSTT in kemoterapiye daha az duyarlı oldukları bilinmekte ve bu yüzden uterusu sınırlı vakalarda cerrahinin ilk tedavi seçeneği olması gerektiği bildirilmektedir<sup>(1,3,8)</sup>. Uterusa sınırlı kalmış tümörlerde adneksiyal mikrometastazlara nadiren rastlandığı (%3) için premenopozal olgularda overlerin korunması önerilmektedir<sup>(1,3,7)</sup>.

Uterusa sınırlı olan vakalarda adjuvan kemoterapinin tartışmalı olduğu bildirilmekle beraber, Kim ve ark histerektomiye ek olarak perioperatif tek ajanlı (metotreksat veya aktinomisin-D ile) kemoterapi uygulanmasını önermişlerdir<sup>(9)</sup>. Diğer bazı araştırmacılar ise uterusu sınırlı fakat önceki gebelik üzerinden 2 yılı aşkın süre geçen olgularda ve 10 büyük büyütme alanında 5'ten fazla mitoz varlığında erken dönemde çok ajanlı kemoterapi (Etoposid-Metotreksat-Aktinomisin-D/Siklofosomid-Oncovin; EMA/CO) veya Etoposid-Sisplatin/Etoposid-Metotreksat-Aktinomisin-D (EP/EMA) tedavisini önermişlerdir<sup>(4,7,10)</sup>.

Metastatik hastalıkta ise cerrahiye ek olarak EMA/CO veya EP/EMA ile mutlaka adjuvan kemoterapi verilmesi önerilmektedir<sup>(3,5)</sup>. EP/EMA rejiminin metastatik ve tekrarlayan PSTT olgularında en uygun tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir<sup>(5)</sup>. Ancak her iki rejimde de ilaç rezistansı ile karşılaşılacağı rapor edilmiştir<sup>(3,5)</sup>. İlaç direncine karşın uygun tedavi seçeneği şu an için belirlenememiş değildir. Metastatik hastalığın cerrahi için bir kontrendikasyon olmadığı bildirilmekte, ayrıca radyoterapinin ancak palyatif olarak bazı vakalarda faydalı olabileceği bildirilmektedir<sup>(11,12)</sup>. PSTT lü olgulardaki en sık metastaz yerlerinin akciğer, karaciğer, vagina ve beyin olduğu rapor edilmiştir<sup>(2,3)</sup>.

Özetle, PSTT nadir görülen bir tümör olmakla beraber diğer GTH in aksine plasental yapışma bölgesindeki intermediate trofoblastlardan köken alır, daha az oranda β-HCG üretir ve kemoterapiye nispeten daha az duyarlıdır. Vakaların büyük çoğunluğu tanı sırasında uterusu sınırlıdır ve cerrahi tedavi bu vakalarda yeterli olmaktadır. Buna karşın tümörün uterus dışına yayıldığı vakalarda cerrahi ve agresif kemoterapiye rağmen vakaların büyük bir bölümü kaybedilmektedir. Önceki gebelik üzerinden 2 yılı aşkın bir sürenin geçmesi, 40 yaşın üzerinde olma, mitoz sayısının 10 BBA'nda 5'in üzerinde olması, tümör dokusunda koagülasyon nekrozu ve saydam sitoplazmalı hücrelerin varlığı diğer kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Piura B, Rabinovich A, Meirovitz M and Shaco-Levy R. Placental site trophoblastic tumor: report of four cases and review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 258-62.
2. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K and 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.
3. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, Evarard RGNJ, Wells M, Coleman R et al. Placental site trophoblastic tumor: Clinical features and management. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 603-7.
4. Feltmate CM, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP and Berkovitz RS. Placental site trophoblastic tumor: a 17 year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 415- 9.
5. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002; 47: 460- 4.
6. Hui P, Wang HL, Chu P, Yang B, Huang J, Baergen RN et al. Absence of Y chromosome in human placental site trophoblastic tumor. *Mod Pathol* 2007; 20: 1055- 60.
7. Dainty LA, Winter WE 3rd and Maxwell GL. The clinical behavior of placental site trophoblastic tumor and contemporary methods of management. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 607- 11.
8. Metindir J, Pak I, Ozdilekcan C and Eren E. Chemoresistant placental site trophoblastic tumor with hilar lymph node metastasis: an unusual site of involvement. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 552- 5.
9. Kim SJ. Placental site trophoblastic tumour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003; 17: 969- 84.
10. Guvendag Guven ES, Guven S, Esinler I, Ayhan A, Kucukali T et al. Placental site trophoblastic tumor in a patient with brain and lung metastases. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 558- 63.
11. Janni W, Hantschmann P, Rehbock J, Braun S, Lockmueller E and Kindermann G. Successful treatment of malignant placenta site trophoblastic tumor with combined cytostatic-surgical approach: case report and review of literature. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 164- 9.
12. Ajithkumar TV, Abraham EK, Rejnishkumar R and Minimole AL. Placental site trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 484- 8.