

## PLASENTAL YERLEŞİMLİ TROFOBLASTİK TÜMÖR VE HİSTOGENEZİ

Nural Erdođan\*

Plasental yerleşimli trofoblastik tümör (PSTT) plasental villusların, yaygın kanama ve nekrozun yokluğu ile karakterli intermedier trofoblastların tümoral proliferasyonu ile gelişen nadir bir gebelik sonrası uterus trofoblastik hastalığıdır (11,13,16,18,19). İnvazif büyüme örneğine sahip tümörün tek yönlü hücresel yapısı ve tembel biyolojik davranışı, diğer trofoblastik neoplazmlardan farklı bir antite olarak yorumlanmasına yol açmıştır (11,16,19). Hem morfolojik hem de klinik yönden özellikle koryokarsinomlardan farklılanmasına karşın az görülmeleri ve değerlendirme güçlükleri nedeni ile uzun süre literatürdeki terminolojik karışıklığın kaynağı olmuşlardır (3,4,5,7,9, 15,16,21).

Eski literatürlerde ilk kez trofoblastik tümörler içinde «atipik koryoepitelyoma» olarak tariflenen koryokarsinomun klasik tipinden ayrı bir neoplazm dikkati çekmiştir. Koryonik proliferasyonların çeşitli formlarının subklasifiye edildiği bu çalışmada «tipik koryonepitelyoma» koryo adenom destruens ve koryokarsinom, «atipikal koryonepitelyoma» sinsityal endometritis ve sinsisyoma olarak sınıflanmıştır. Sinsinyoma mitoz içermemesi, biyolojik davranışı, akut iltihabi hücre komponentleri açısından sinsityal endometritis ve koryokarsinom arasında bir geçiş formu olarak tanımlanmıştır (5,10,11,16,19). Diğer taraftan uterus duvarına sinsityal endometritisten daha derin peretrasyon gösteren trofoblastik hücrelerle özelleşmiş bu neoplazm «Chorion epitheliosis» terimi ile literatüre girmiştir (21).

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

İlginç olarak antitenin bu kadar erken tanımlanmasına karşın daha sonra bazı otörler bunun trofoblastik bir hastalık formu olmadığını vurgulamışlar; gebeliği taklit eden malign mezankimal tümör veya gonodotropin sekrete eden myosarkom gibi isimler vermişlerdir (7,11).

Geçmişte lezyonun çok değişik tanımlar alması karşısında bu tür olguları arşivinde toplıyan Kurman ve arkadaşları (11) rastlantısal olarak benign lezyonlardan oluşan, rekürens göstermeyen lezyonları plasental yerleşim reaksiyonun (sinsityal endometritis) bir ekzajere formu kabul etmişler ve trofoblastın malign tümöre benzer kitle oluşturan proliferasyonu anlamında «trofoblastik psödötümör» adını vermişlerdir. Geçmişteki bu özellikleri taşıyan çeşitli tümörlerin muhtemelen trofoblastik psödötümöre idantik olduğunu bildirmişlerdir (11,16,19).

Ancak nonneoplastik ve benign bir davranışı işaret etmek için kullanılan bu isim son yıllardaki bu tümöre ilişkin olgularda metastaz ve fatal gidişin yayınlanması ile yerini lezyonun gerçek neoplastik tabiatını ifade etmek amacıyla «Plaoental-Site trofoblastic tumor» terimine bırakmıştır (2,4,9,15,16,18,19). Günümüzde de bu terim klasik olarak yerleşmiş ve geniş kabul görmüştür (5,10).

**HİSTOGENEZ :** PSTT'ün histogenezine ilişkin temel izaha yaklaşım getirecek ilk çalışmalar myoblastik veya desidual hücre kökeni üzerine olmuştur (7). Daha sonra immünperoksidaz yöntemlerin uygulanmaya başlamasıyla hücre kökeni ile ilgili çelişkiler açıklık kazanmıştır (1,8).

Bu yöntemlerle insan koryonik gonadotropinin (HCG) böylesi tümörlerde pozitif bulunuşu dikkatleri trofoblastik hücrelere ve dolayısıyla plasentaya yoğunlaştırmıştır (1,3,4,6,8,9,11,15,16). Ancak HCG'nin malign melanom, lenfoma, mide, pankreas, böbrek, karaciğer, over uterus, mesane, adrenal gland, meme kanserleri gibi nontrofoblastik tümörlerde de var oluşu daha ileri incelemelere yol açmıştır (1,4,8,18). Normal Plasentanın morfolojik ve immünohistokimyasal bulgularına dayanılarak sito ve sinsityo trofoblastlar dışında «intermediate trophoblast»ların varlığı ortaya konmuştur (8,16,18).

İntermedier trofoblast (İT) ekstravillöz trofoblast formu olup sito trofoblast ve sinsityo trofoblast arasında yer almaktadır (1,8). Erken koryon villuslarının endometriuma girmesi sırasında bunların ucun-

da ve diğer tip trofoblastlarla birlikte bulunan İT, nispeten geniş bir kitle şeklinde plasentasyon sahasındaki desidua myometrium ve damar yapılarını infiltre eder (3,4,15). Bu özellikleri nedeni ile normalde implantasyon ve plasentasyondan sorumlu tutulmaktadır (1,3,8,18). Postpartum devrede, plasental yataktaki tüm bu hücreler süratle kaybolmaktadır (7,9). İT'nin plasentasyon sahasındaki olağan dışı persistensi veya normalden geniş sahaları işgal etmesi eski adıyla sinsityal endometritis, yeni terimle plasental yerleşim reaksiyonudur (8,10,11). Nadiren bu fenomen olağanüstü aşırı şekilde myometriumu infiltre ederek ortadan kaldırır, sonuçta normal İT infiltrasyonu modeli ve hücre morfolojisini ileri derecede taklit eden PSTT gelişir denmektedir (12,19). Böylece plasental yerleşimli trofoblastik tümörün hücreleri sitotrofoblast veya sinsityo trofoblast yönünde belirgin diferansiyasyon göstermeyen tek yönlü hücresel proliferasyon şeklindedir (2,4,9,18,19).

Ayrıca intermedier trofoblastlar insan plasental laktojenini (HPL) her zaman içermektedir. Diğer plasental proteinler olan HCG ve SPI (gebeliğe özgü beta-1 glikoprotein) ise İT'da HPL'ye göre daha az miktarda bulunmaktadır (1,4,6,8,9,12). Plasental yerleşimli trofoblastik tümörde de HCG salgılanması bakımından daha sınırlı bir kapasiteye sahip olmaları ve bundan daha fazla olarak HPL salgıladıkları belirtilmektedir. İmmün histokimyasal yöntemlerle tümörde diffüz olarak HPL fokal olarak HCG saptanmaktadır (15,16,18,20).

Tüm bu bulgular ve ultrastrüktürel özelliklere dayanılarak günümüzde PSTT'lerin interstisyel ekstravillöz trofoblastlardan (intermedier trofoblast) köken aldığına kuvvetle inanılmaktadır (1,3,8,18,19).

**KLİNİK GÖSTERİ :** Plasental yerleşimli trofoblastik tümörler ortalama 28 olmak üzere 21-52 yaş arasındaki kadınlarda gözlenir (19). Ortalama yaş (19-41 yaş arası) kadınlarda görülebileceğini kaydeden yayınlar (14) yanısıra 10 fatal olguda ortalama yaş 33,3 (23-44 yaş aralığı) oluşu şeklinde klinik veriler bulunmaktadır (12). PSTT'nin klinik gösterisi değişken olmakla birlikte oldukça sabit bir bulgu koryokarsinomların sık kanamalarına zıt olan % 50 olguda uzun süreli amenore ve negatif gebelik testi bulunmasıdır. Gebelik izlenimi veren uterus büyümeleri yanısıra kısa süreli menoraji şeklinde semptomlar daha az sıklıkla gözlenir (5,11,12,19). Yine koryokarsinoma ters bir

durum PSTT'li hastalarda % 75 normal gebelik, % 5 molar gebelik hikayesi bulunmasıdır (12,14,19). Literatürde 10 fatal olgunun 7 sinde miadında doğum ve bunu takibeden 3 ay ile 15 yıl arasında PSTT gelişimi kaydedilmektedir (12).

Olgularda yüksek HCG ve HPL seviyeleri sıklıkla saptanır. Ancak HCG hiç bir zaman koryokarsinomlardaki kadar yükselmez (5,10,14, 19). Bazı ogularda hastalığa eşlik eden glomerüler fibrinoid depozitlerle karakterli nefrotik sendrom ortaya çıkmıştır. Oldukça özgün olan lezyonun patolojisini izah eden neden olarak tümör tarafından açığa çıkan faktörlerden kaynaklanan intravasküler koagülasyon ileri sürülmektedir (20).

**MAKRASKOPİ :** (PSTT'ün makroskopik görünümü) Lokalize çok küçük bir nodül olduğunda daha önce kürataj uygulanmışsa uterusun çıplak gözle incelenmesinde residüel tümörün farkına varılmaz. PSTT'ün makroskopik görünümü böylesine küçük boyutlu olabileceği gibi endometrial kaviteye doğru uzanan polipoid yapılar veya myometrial nodüller şeklinde izlenebilir. Genelde ise tümör sapı 2 - 10 cm. arasında değişiklik gösterir. Myometrium içinde lokalize olduğunda sınırlı izlenim verirler. Çoğu vaka da alttaki myometriumla lezyon arasında açıkça sınır seçilmez. İnvazyon derinliği genelde yüzeyde kalmakta ise de serozaya kadar ulaşanlar olabilmektedir (5,10,11,13). Nadiren malign gidişli olanlarda yaygın çevre doku infiltrasyonu izlenebilmektedir ve kistik olabilmektedir (4,9,18). Kesit yüzü tipik yumuşak sarımtırak esmer renkte olup fokal sahalarda hemoraji ve nekroz gösterir. Kanama hiç bir zaman koryokarsinomdaki kadar geniş değildir (4,6,16,19). Bu büyüme örnekleri dışında nadiren kitle yapmaksızın diffüz tutulumla karakterli uterin genişlemeler mevcuttur (5,10,11,19).

**MİKROSKOPİ :** En dikkat çekici model tek tek veya kordonlar, adalar ve tabakalanmalar halinde dizelenen endometrium ve myometriumu infiltre eden tümörün polihedral veya nadiren iğsi tek tip hücrelerden oluşmasıdır (3,5,6,14,16,21). Endometriumda geliş güzel serpilmiş, myometriumda ise kas liflerini tek tek veya gruplar halinde ayırmaya eğilim gösterirler. Bazı sahalarda daha belirgin fibröz bantla bölünmüş homojen hücre toplulukları izlenir (5,6,11,15,18,19).

Hücreleri çoğu polihedral geniş amfofilik stoplazmalı ve mononukleerdir. Daha az sayıda hücre vakuoler veya berrak geniş stoplazma ile dikkat çekicidir. Büyük vakuollerin birleşmesi kistik formasyona yol açabilir. Nukleuslar çoğu kez soluk boyalıdır. Değişici boyut, biçim ve boyanma farkı gösterirler. Bazılar küçük yuvarlak soluk bazıları ise büyük kıvrımlı hiperkromoti kveya koyudur. Nukleol baskın olarak görülmez. Mitoz sıktır. Ancak atipik mitotik figür enderdir. Arada seyrek dev hücre, nukleer parçalanma veya eozinofilik fibrinoid artış gibi dejeneratif değişikliklere karşın nekroz minimal düzeydedir (3,5,10,11,19).

Tümör hücreleri damar çevresinde dizelenmeye eğilimli ve orta boyutlu damar duvarlarına invazyon yapma yeteneğindedirler. Tek tek hücreler intakt damar duvarı boyunca invazyon yapıp damar lümeninde nodüler görünüm oluşturabilirler. Bazı alanlarda PAS ile boyanan intersellüler fibrinoid materyal içinde tümör hücreleri gömülüdür. Tümöre bitişik endometrium dokusunda desidual reaksiyon ve Arias-Stella fenomeni görülebilir (2,4,13,15,18,19). Daha ayrıntılı immün histokimyasal ve ultrastrüktürel incelemelerde iki tip hücreden söz edilmektedir.

Bunlardan biri hücre sınırları belirgin poligonal desiduanın büyük hücrelerine benzeyen A tip hücrelerdir. Sitoplazma bol soluk eozinofilik ve ince granülerdir. Nukleus yuvarlak veya oval olup bir kaç küçük nukleolu ve vezikülerdir. Diğer tip B hücreleri olup yüzeysel olarak sinsityo trofoblastlara benzeyen fusiform veya düzensiz şekilli koyu eozinofilik sitoplazmalıdır. Nukleus belirgin bir nukleol içermeyen piknotik biçimdedir. Tümörün büyük kısmı tip A hücrelerinden oluşarak monoton görünümü sağlar. Onlar arasında serpilmiş olarak az sayıda B tip hücreler bulunur. Nadiren her iki hücre tipi multinukleer olabilir. Çok ender dev hücre formasyonu kazanırlar. Mitoz B hücrelerinde izlenmemiştir (3,18,19).

A tip hücreler HPL antiserumu ile sitoplazma periferinde yer alan granüler kahverengi depozitler biçiminde boyanırken çok az HCG için pozitifler. B tip hücrelerin çok azı HPL içerirler (1,4,8,18). Diğer çalışmaların sonucunda da genelde tümörün HPL için baskın, HCG için fokal olarak dağılım gösterdiği izlenmiştir (5,10,13,18,19).

**AYIRICI TANI :** Tümör başlangıçta uterusun bir kaç nontrofoblastik tümörü ile karışabilir. Epiteloid leiomyosarkom, nadiren gözlenen bol sitoplazmalı endometrial stromal sarkom, az diferansiye ute-

rus karsinomları, serviksin az differansiye yassı hücreli karsinomunun myometrial invazyonu ve berrak hücreli karsinom PSTT izlenimi verebilir (7,11,19).

PSTT'nin tek tek kas lifleri arasında ilerleyen hücresel infiltrasyonu düz kas hücrelerini de dejenere ederek epitelioid leiomyosarkom görüntüsü verebilir. Yine de leiomyosarkomda hücreler tek tek damarsal invazyon ve kohezyon kaybı göstermezler. PSTT'nin karakteristik myometrial yayılım ve vasküler invazyon örneği yanısıra klinik ve laboratuvarında özellikleri, genç hastalarda amonere ve düşük hikayesi, yüksek HCG ve HPL serum seviyesi tümöre bitişik Arias-Stella ve desidual reaksiyonlu endometrial değişiklikler nontrofoblastik tümörlerden ayırımına izin verir. Ayrıca immün histokimyasal yöntemlerde HCG ve HPL'nin saptanması da ayırımda yardımcıdır (2,5,10, 11,12,19).

Böylece tümörün trofoblastik natürü saptandığında PSTT'nin diğer trofoblastik tümörün klasik formlarından ayırım problemi doğar. Bu noktada koryokarsinom ile sıklıkla karıştırılabilir. Ancak koryokarsinomun dimorfi hücre popülasyonu PSTT'de mevcut değildir. Ayrıca koryokarsinomun geniş kanama ve nekroz alanlarına rastlanmaz. Koryokarsinom yaygın gruplar halinde invazyonla karakterli olup doku arasına tek tek hücre sel invazyon göstermez (14,15,16,18).

En önemli güçlüklerden biri de PSTT'yi sinsityal endometritisten ayırmaktır. Belirgin mitotik aktivite, hücrelerin gruplaşması ve kitle teşkili PSTT lehine kabul edilmelidir. Sinsityal endometritte myometrial invazyon oldukça sınırlı kalmakta ve malign tümörlerin diğer karakteristiklerini, vasküler invazyon göstermemektedir (4,9,13,16). PSTT'nin diğer trofoblastik tümörlerden ayırımı bazı otörlerce bir tablo şeklinde verilmiş (Tablo 1).

Tabloda görüldüğü gibi PSTT'nin tanısı için kriterler plasental villusların, sito trofoblast, yaygın kanama ve nekrozun yokluğunu içermektedir (14,21). Bir yayında ise PSTT hücrelerinin diploid karyotipi diğer trofoblastik tümörlerden ayırmada yardımcı olarak sunulmaktadır (17). PSTT'nin diğer tümörlerden, özellikle trofoblastik tümörlerden ayırımı tedavinin yönlendirilmesi açısından önem kazanmaktadır (3,5,12,13,14,16).

Tablo 1 : Trofoblastik hastalıkların ayırıcı tanısı (Lit. : 14,21)

Bulgular	PSTT	Sinsityal	Koryoadenoma	Koryokar-
		Endometritis	Destruens	sinoma
Damar invazyonu	+	—	—	+
Plasental vili	—	—	+	—
Nekrosis	+ / —	+ / —	+	+
Trofoblastik invazyon	+	+	+	+
Sinsityal/Sito Trofoblast	+ / —	+ / —	+ / +	+ / +
Hemoraj	—	—	+	+

PROGNOZ : Lathrop'un günümüze kadar yayınlanan 48 PSTT olgusunu içeren ilginç çalışmasına ek olarak bir benign PSTT olgusu yayınlanmıştır (12,18). Böylece toplam 49 olgu olan literatürdeki PSTT'lerin 10'u maligndir (% 20) ve hastalar metastazlarla eksitus olmuştur (4,9,12,15).

PSTT'de histopatolojik malignite kriteri ve prognozu gösterecek ölçüm olarak kesine en yakın bulgu tümördeki mitoz sayısıdır. Benign gidişli olan ilk serilerdeki olgularda ve diğer benign PSTT olgularında 10 büyük büyütme sahasında (BBS) ortalama mitoz sayısı 4'den azdır (5,11,12,19). Oysaki malign PSTT olgularının biri hariç ortalama mitoz sayısı 5-22 arasındadır (4,9,12). Tümörün prognozunu saptamadaki önemli olan mitoz sayısı tümörün nekrotik olmıyan ve en solid sahalarında uzun sap boyunca sayılmalı ve kürataj materyali sayıma dahil edilmemelidir (6,12,19). Yine benign olgularda nüks görülmemesi nedeniyle 10 büyük büyütme sahasında 4'den az mitoz sayısı varsa olgunun büyük olasılıkla benign, ortalama mitoz sayısı 5'den fazla ise malign olduğu kabul edilmiştir. Ortalama mitoz sayısı 5'den az olan ve metastazlarla kaydedilmiş bir olgudaki yaşam süresi olağan dışı uzun olup 6,5 yıldır (12). Malign PSTT'nin prognozu gayet ağırdır. Literatürdeki 10 fatal olgunun 5'inde yaşam süresi 4-9 aydır. Diğer 5'inde 13-18, 28-48 ve 78 aydır. Metastazlar daha çok beyin ve akciğerde oluşmaktadır. Hastaların 5'inde ölüm sebebi beyin kanamasıdır (4,9,12,15).

PSTT spontan gerileme potansiyeli içeren selim davranıştan ileri derecede malign davranışa kadar uzanan geniş bir spektrum ortaya koymasına karşın literatür olgularının gözden geçirilmesine dayanarak % 20 oranda malign ve fatal gidişli olduğu saptanmıştır (4,5,9,10,12,16,19).

**TEDAVİ :** Olguların az görülmesi ve davranışı hakkında sınırlı bilgiler nedeniyle kesin bir terapötik yöntemden yoksunluk söz konusudur. Ancak seçici başlangıç tedavi cerrahi görülmektedir. Bir çok olguda küratif olan cerrahi girişim histerektomidir. Malign PSTT'lerde uygulanan kemoteropide 4 olgu cevapsız kalmış, 6'sında ise bir kaç aylık geçici cevap izlenmiştir. Bu tümörlerden edinilen tecrübelerle göre diğer trofoblastik hastalıklara karşı başarılı olduğu ispat edilmiş mutad kemoterapötik ilaçlara karşı aynı hassasiyeti göstermemektedir. Bir anlamda PSTT kemotörepiye çok rezistansdır. Kemotörepiye dirençli olan koryokarsinom vakalarında da intermedier trofoblastların masif proliferasyonu gözlenmiştir (3,5,6,10,11,12,18,19). Tümörün uterus dışına infiltre olduğu vakalarda radyoterapi önerilmektedir (18,19). PSTT'nin biyolojik davranışını takip edebilmek için HPL ve HCG seviyelerinin, beta subnite için spesifik olan serolojik değerlerin dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Böylece erken devrede rekürensleri yakalama şansı doğmaktadır.

Sonuç olarak PSTT; histolojik olarak monomorfik hücre populasyonu ile karakterli, intermedier trofoblast kökenli, baskın olarak HPL içeren trofoblastik hastalığın bir formudur. Tümör hücrelerdeki mitoz oranı prognozun en güvenilir ölçütü olup, klinik olarak sıklıkla normal gebeliği takiben oluşur. Uygun kemoterapötik yöntemler geliştirilinceye kadar histerektomi seçimi tedavi olarak kalmaktadır.

## LİTERATÜR

1. Beck T, Schweikhart G, Stoltz E. : İmmunohisto chemical location of HPL, SPI and beta-HCG in normal placentas of varying gestational age. Arch. Gynecol. 239 : 63, 1986.
2. Beukes CA, Middlecote BD, Duyvene De Wit JD, et al. : Placental-Site trophoblastic tumor (trophoblastic pseudotumor) S.A. Med. J. : 66 : 540, 1984.
3. Blackwell JB, Papadimitriou JM. : Trophoblastic pseudotumor of uterus. Cancer. 43 : 1734, 1979.



4. Eckstein RP, Russell P, Friedlander ML. et al. : Metastasizing placental-site trophoblastic tumor. A case study. *Hum Pathol.* 16 : 632, 1985.
5. Elston CW. : Gestational trophoblastic disease in *Obstetrical and Gynecological Pathology* (Ed. by. Fox. H) 3 rd ed, Churchill-Livingstone, London, 1976, 1987.
6. Elston CW, Bagshawe KD. : The diagnosis of trophoblastic tumors from uterine curetting. *S. Clin Pathol.* 25 : 111, 1972.
7. Hertig AT, Mansell H. : Tumors of the Female Sex Organ Part I. Hydatidiform mole and choriocarcinoma A.F.I.P. Washington, 1960.
8. Heyderman E, Gibbons AR, Rosen SW. : Immunoperoxidase location of human placental lactogen : a marker for the placental origin of the giant cells in «syncytial endometritis» of pregnancy. *J. Clin Pathol.* 34 : 303, 1981.
9. Hopkins M, Nunez C, Murphy JR, et al. : Malignant placental-site trophoblastic tumor. *Obstet. Gynecol.* 66 : 955, 1985.
10. Kurman RJ. : Benign diseases of the endometrium. In *Pathology of the Female Genital Tract* (Ed. by. Blaustein, A.) 2 nd. ed., Springer-Verlag, New York, 299, 1982.
11. Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ. : Trophoblastic pseudotumor of the uterus. *Cancer* 38 : 1214, 1976.
12. Lathrop JC, Lauchlan S, Nayak R. et al. : Clinical characteristics of placental site trophoblastic tumor. *Gynecol. Oncol.* 31 : 32, 1988.
13. Nickels J, Risberg B, Melander S. : Trophoblastic pseudotumor of the uterus. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 86 : 14, 1978.
14. Rosenshein NB, Wymen H, Woodruff JD. : Clinical importance of the diagnosis of trophoblastic pseudotumor. *Amer J. Obstet. Gynecol* 136 : 635, 1980.
15. Samlowski WE, Abbott TM, Demetrios, E, et al. : Placental-Site trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol.* 21 : 111, 1985.
16. Scully RE, Young RH. : Trophoblastic pseudotumor a reappraisal. *Am. J. Surg. Pathol.* 5 : 75, 1981.
17. Sagimori H, Kashimua Y, Kashimura M, et al. : Nuclear DNA content of trophoblastic tumors. *Acta Cytol.* 22 : 542, 1978.

18. Yamamoto Y, Otsuka H, Numoto S. et al. : Placental-Site trophoblastic tumor of the uterus. *Acta, Pathol. Jpn.* 37 : 1979, 1987.
19. Young RH, Scully RE : Placental-Site trophoblastic tumor. *Current Status Clin. Obstet. Gynecol.* 27 : 248, 1984.
20. Young RH, Scully RE, McCluskey RT. : A distinctive glomerular lesion complicating placental-site trophoblastic tumor. *Hum Pathol.* 16 : 35, 1985.
21. Van Boagert LJ, Staquet JP. : Chorionepitheliosis : a rare benign trophoblastic disease. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 56 : 69, 1977.