

Adam Cieminski, Agnieszka Januszkiewicz, Janusz Emerich

Guz miejsca łożyskowego – opis przypadku Placental site trophoblastic tumor – case report

Трофобластическая опухоль плацентарной площадки – описание случая

Oddział Ginekologii i Położnictwa w Ustce, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku

Adres do korespondencji: Oddział Ginekologii i Położnictwa w Ustce, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku, ul. Mickiewicza 12, 76-270 Ustka, tel.: +48 59 815 42 20

Gynecology and Obstetrics Ward in Ustka, Regional Specialist Hospital in Słupsk, Poland

Correspondence: Gynecology and Obstetrics Ward in Ustka, Regional Specialist Hospital in Słupsk, Mickiewicza 12, 76-270 Ustka, Poland, tel.: +48 59 815 42 20

Streszczenie

Guz miejsca łożyskowego to najrzadsza (1–2% przypadków) i najtrudniejsza do zdiagnozowania postać ciąży choroba trofoblastycznej. Najpowszechniejszym objawem guza miejsca łożyskowego jest nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych z powiększeniem macicy; mogą również wystąpić symptomy związane z lokalizacją przerzutów. Choroba rozwija się u kobiet w różnym wieku w związku z przebytą ciążą, nawet długo po menopauzie. Najczęściej występuje po prawidłowej ciąży, następnie – po ciąży zaśnadowej, poronieniu samoistnym, terminacji ciąży i ciąży ektopowej. Etiologia guza miejsca łożyskowego nie została do końca poznana. Uważa się, że główną rolę w patogenezie odgrywają inaktywacja i dysregulacja genu *TP53* oraz nadmierna ekspresja *EGFR* i *MIB-1*. Histologicznie nowotwór pochodzi z komórek trofoblastu pośredniego, biorących udział w implantacji zarodka. Większość przypadków guza miejsca łożyskowego przebiega łagodnie, ale 10–15% wykazuje kliniczną złośliwość i daje przerzuty, najczęściej do płuc i pochwy. Nowotwór charakteryzuje się podwyższonym poziomem laktogenu łożyskowego i prawidłowym lub podwyższonym poziomem gonadotropiny kosmówkowej. Ostateczne rozpoznanie uzyskuje się na podstawie badania histopatologicznego oraz immunohistochemicznego. Ze względu na wysoką chemooporność postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne – usunięcie macicy z przydatkami lub bez nich – wraz z następową chemioterapią. Chemioterapia pierwszego rzutu bazuje na schemacie EMA-CO. W przypadku chemooporności stosuje się EMA-EP. Opisywane są pojedyncze przypadki zastosowania brachyterapii i teleterapii. W monitorowaniu po leczeniu ocenia się stężenia gonadotropiny kosmówkowej i laktogenu łożyskowego we krwi oraz wykonuje badania obrazowe: ultrasonograficzne, rezonans magnetyczny, pozytonową tomografię emisyjną. Rokowanie zależy od stopnia zaawansowania, odstępu czasowego od poprzedniej ciąży i czasu jej trwania oraz indeksu mitotycznego komórek guza. W przypadku guza miejsca łożyskowego ograniczonego do macicy rokowanie jest względnie dobre pod warunkiem wykonania histerektomii. Opisywano kilka pojedynczych przypadków długotrwałych przeżyć dzięki intensywnej i złożonej terapii.

Słowa kluczowe: guz miejsca łożyskowego, gonadotropina kosmówkowa, laktogen łożyskowy, leczenie chirurgiczne, EMA-CO

Abstract

Placental site trophoblastic tumor is the rarest and most difficult to diagnose forms of gestational trophoblastic disease. It constitutes 1–2% of gestational trophoblastic disease cases. The most common symptom of placental site trophoblastic tumor is abnormal vaginal bleeding with enlargement of the uterus. Symptoms related to the location of the metastases may occur as well. Placental site trophoblastic tumor may develop in women of any age after pregnancy as well as a long time after menopause. Placental site trophoblastic tumor mostly follows normal delivery, then molar pregnancy, spontaneous abortion, termination of pregnancy or ectopic pregnancy. Placental site trophoblastic tumor etiology is not entirely known. Inactivation and dysregulation of *TP53* gene as well as upregulation of *EGFR* and *MIB-1* are thought to be the leading factors in the pathogenesis of this tumor. The tumor histologically arises from the intermediate trophoblast cells, which are present at fetus implantation. The majority of placental site trophoblastic tumor behave in a benign fashion and approximately 10–15% are clinically malignant. Placental site trophoblastic tumor can metastasize. The most common site of metastasis are the lungs and vagina. Placental site trophoblastic tumor is characterized by high human placental lactogen levels and high or normal human chorionic gonadotropin levels. The diagnosis of placental site trophoblastic tumor is confirmed by a histopathological

and immunohistochemical report. Placental site trophoblastic tumor is usually resistant to chemotherapy. For this reason, placental site trophoblastic tumor is mostly treated surgically, including hysterectomy with or without adnexectomy and subsequent chemotherapy is administered. The first-line chemotherapy regimen is EMA-CO. For EMA-CO refractory cases, second-line chemotherapy is EMA-EP. Radiation is reported to be useful. In post-treatment monitoring, the chorionic gonadotropin and placental lactogen concentration in the blood is observed, as well as performing imaging examinations such as ultrasound, magnetic resonance imaging and positron emission tomography. The chance of recovery depends on the tumor advancement, time passed from the previous pregnancy and pregnancy duration as well as mitotic index of the tumor cells. In cases when placental site trophoblastic tumor is limited to the uterus, the prognosis is relatively good, providing hysterectomy has been carried out. Some cases of long-term remission have been reported with multiagent therapy.

Key words: placental site trophoblastic tumor, human chorionic gonadotropin, human placental lactogen, surgical treatment, EMA-CO

Содержание

Трофобластическая опухоль плацентарной площадки – это самая редкая (1–2% случаев) и наиболее трудно диагностируемая форма тробластической болезни. Наиболее распространенным симптомом тробластической опухоли плацентарной площадки является аномальные кровотечения из половых путей с расширением матки; могут также выступать симптомы, связанные с локализацией метастазов. Заболевание развивается у женщин в разном возрасте в связи с бывшей беременностью, даже через долгое время после менопаузы. Чаще всего происходит после нормальной беременности, затем – после молярной беременности, выкидыша, прекращения беременности и внематочной беременности. Этиология тробластической опухоли плацентарной площадки не до конца известна. Считается, что главную роль в патогенезе играют инактивация и дисрегуляция гена *TP53* и чрезмерная экспрессия *EGFR* и *MIB-1*. Гистологически опухоль происходит из клеток промежуточного тробласта, участвующих в имплантации эмбриона. Большинство случаев тробластической опухоли плацентарной площадки протекает мягко, но 10–15% проявляет клиническую злокачественность и метастазирует, в основном в легкие и влагалище. Опухоль характеризуется повышенным уровнем плацентарного лактогена и правильным либо повышенным уровнем хорионического гонадотропина. Окончательный диагноз можно получить на основании гистологических и иммуногистохимических исследований. Из-за высокой химической устойчивости, лечением по выбору является хирургическая операция – удаление матки с или без придатков – и последующая химиотерапия. Первая линия химиотерапии основана на схеме EMA-CO. В случае химической устойчивости используется EMA-EP. Описаны отдельные случаи применения брахитерапии и лучевой терапии. В мониторинге после лечения оценивается концентрация хорионического гонадотропина и плацентарного лактогена в крови и выполняются визуализационные исследования: УЗИ, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография. Прогноз зависит от стадии, интервала времени от предыдущей беременности и времени ее продолжительности, а также митотического индекса клеток опухоли. В случае тробластической опухоли плацентарной площадки, ограничивающейся до матки, прогноз относительно хороший, при условии выполнения гистерэктомии. Описано несколько отдельных случаев длительного периода жизни, благодаря интенсивному и комплексному лечению.

Ключевые слова: тробластическая опухоль плацентарной площадки, хорионический гонадотропин, плацентарный лактоген, хирургическое лечение, EMA-CO

OPIS PRZYPADKU

Poniżej przedstawiono opis przypadku guza miejsca łożyskowego (*placental site trophoblastic tumor*, PSTT) – stwierdzonego u 27-letniej pacjentki – oraz sposób postępowania terapeutycznego.

28 czerwca 2011 r.

Dwudziestosiedmioletnia pacjentka została przyjęta do usteckiego Oddziału Ginekologii WSS w Słupsku w celach diagnostycznych. Powodem hospitalizacji był nieprawidłowy wynik badania ultrasonograficznego (wykonanego ambulatoryjnie), wskazujący na patologię w obrębie jamy macicy, czemu towarzyszyły zatrzymanie miesiączki i dodatni test ciążowy.

CASE REPORT

A case of placental site trophoblastic tumor (PSTT) found in a 27-year-old patient and therapeutic methods used are presented below.

28 June 2011

A 27-year-old woman was admitted to the Gynecology Ward in the town of Ustka, a unit of the Regional Specialist Hospital in Słupsk, Poland, for a diagnostic investigation. The reason for hospitalization was an abnormal result of an ultrasound examination (performed in outpatient settings) indicating a pathology in the uterine cavity. The patient had also stopped menstruating and had a positive result of a pregnancy test.

W wywiadzie: elektywne cięcie cesarskie przed siedmioma miesiącami (SŻD 2910/50) i terminacja ciąży przed dwoma laty po zdiagnozowaniu w badaniu prenatalnym zespołu Turnera z obrzękiem uogólnionym płodu.

W badaniu ginekologicznym stwierdzono macicę wielkości odpowiadającej szóstemu tygodniowi ciąży; w badaniu ultrasonograficznym dopochwowym – jamę macicy poszerzoną do 35 mm, wypełnioną niejednorodnymi echogenicznie polami.

W trakcie diagnostycznego wyłęczekowania jamy macicy uzyskano obfity materiał. Z uwagi na bardzo duże trudności z ustaleniem prawidłowego rozpoznania preparaty histopatologiczne były konsultowane w Pracowni Histopatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (prof. Jan Bręborowicz).

5 sierpnia 2011 r.

Ostateczny wynik badania histopatologicznego: **guz miejsca łożyskowego** hPL (+), bHCG (+ ogniskowo), inhibina (+), p53 (-), PLAP (-), ekspresja antygenu proliferacyjnego Ki-67 w 10–20% jąder komórkowych.

9 sierpnia 2011 r.

Leczenie operacyjne – usunięcie macicy bez przydatków, wycięcie węzłów chłonnych biodrowych i zasłonowych po stronie prawej (węzły palpacyjnie powiększone). Zabieg wykonano w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii w Warszawie.

Wynik badania histopatologicznego: w obrębie *myometrium* i w sąsiedztwie ujścia wewnętrznego szyjki macicy widoczne ogniska nowotworowe o utkanii odpowiadającym *placental site trophoblastic tumor* z IM około 10 FP/10 DPW i polami martwicy z ogniskową angioinwazją; *lymphonodulitis chronica reactiva* 0/1.

31 sierpnia 2011 r.

Chemioterapia według schematu EMA-CO: etopozyd, metotreksat, aktynomycyna D, cyklofosfamid, winkrystyna.

20 września 2011 r.

Badanie PET: w płucach guzki o średnicy 6–11 mm; obraz wskazuje na obecność przerzutów, ale nie można wykluczyć innego tła opisywanych zmian.

Październik 2011 r.

Ze względu na brak wyraźnego spadku poziomu bHCG po dwóch kursach EMA-CO chemioterapia według schematu EMA-EP (cisplatyna i etopozyd zamiast cyklofosfamid i winkrystyny).

Grudzień 2011 r.

Przerwanie terapii na żądanie pacjentki (brak normalizacji poziomu bHCG). Konsultacja w ośrodku onkologicznym w Heidelbergu – zalecono chemioterapię według schematu BEP (na bazie doświadczeń własnych: trzech przypadków pozytywnej odpowiedzi na leczenie

The patient's history included elective Cesarean section seven months earlier (full-term live-born male infant, 2910 g, 50 cm) and of a terminated pregnancy two years earlier following the diagnosis of Turner syndrome with a generalized edema of the fetus in prenatal screening.

A gynecologic examination revealed that the uterus was the size of a 6-week pregnancy. A transvaginal ultrasound examination showed that the uterine cavity was dilated up to 35 mm and filled with fields of heterogeneous echogenicity. Diagnostic curettage of the uterine cavity produced ample material. Due to very serious difficulty with determining the correct diagnosis histopathological specimens were consulted with the Histopathology Laboratory of the Poznań University of Medical Sciences (Professor Jan Bręborowicz).

5 August 2011

Final results of the histopathological examination: **placental site trophoblastic tumor** hPL (+), bHCG (+ focally), inhibin (+), p53 (-), PLAP (-), expression of the Ki-67 proliferation antigen in 10–20% of cell nuclei.

9 August 2011

Surgical treatment – hysterectomy with or without adnexectomy, right side ilio-obturator lymphadenectomy (enlarged lymph nodes on palpation). The surgery was performed in the Department of Female Reproductive Organs Cancer of the Cancer Center in Warsaw.

Histopathological examination results: in the myometrium and in the vicinity of the internal orifice of the *cervix uteri* neoplastic foci are visible with tissue structure consistent with placental site trophoblastic tumor with a mitotic index of approximately 10 MF/10 HPF and fields of necrosis with focal angioinvasion; *lymphonodulitis chronica reactiva* 0/1.

31 August 2011

EMA-CO chemotherapy regimen: etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine.

20 September 2011

PET examination results: small tumors of 6–11 mm in diameter in the lungs; image consistent with metastases, but another origin of the lesions described cannot be excluded.

October 2011

Due to the lack of a clear decrease in the level of bHCG following two courses of EMA-CO an EMA-EP chemotherapy regimen was applied (cisplatin and etoposide in place of cyclophosphamide and vincristine).

December 2011

Discontinuation of the therapy on patient's request (no normalization of bHCG level). Consultation in a cancer center in Heidelberg: a BEP chemotherapy regimen was recommended (based on the center's own experience – three cases of a positive response to treatment over the previous two years). A normalization of the bHCG level was achieved.

w ciągu ostatnich dwóch lat). Uzyskano normalizację poziomu bHCG.

Pacjentka znajduje się pod kontrolą poradni; badania ginekologiczne i laboratoryjne w normie.

OMÓWIENIE

Epidemiologia i etiopatogeneza

Guz miejsca łożyskowego jest najrzadszą (1–2% przypadków)⁽¹⁾ oraz najtrudniejszą do zdiagnozowania i leczenia postacią choroby trofoblastycznej. Etiologia, epidemiologia i czynniki ryzyka nie są do końca poznane⁽¹⁾.

Nowotwór rozwija się z komórek trofoblastu pośredniego, które w trakcie ciąży odgrywają główną rolę w implantacji zarodka. Naciekają tętnice spiralne i remodelują je, zmieniając ich opór. Guz szerzy się przez naciekanie sąsiednich tkanek, drogą limfatyczną i krwionośną. Jest zazwyczaj dobrze unaczyniony, występuje w postaci litych mas pozbawionych *myometrium* z małymi ogniskami krwawień i martwicy⁽¹⁾. Indeks mitotyczny komórek w guzie kształtuje się na poziomie 0–30. Mikroskopowo widać duże komórki o obfitej kwasochłonnej lub amfofilnej cytoplazmie i pleomorficznych – najczęściej pojedynczych – jądrach. Komórki te są rozproszone między włóknami mięśniowymi w postaci beleczek czy gniazd lub nawet pojedynczo. W utkaniu guza nie stwierdza się kosmków łożyskowych; czasami (niezwykle rzadko) uwidaczniają się komórki syncytiotrofoblastu⁽²⁾.

Kariotyp komórek guza jest zazwyczaj diploidalny, ale opisywano też przypadki kariotypów tetraploidalnych. Aż 89% PSTT ma kariotyp żeński, dlatego sugeruje się związek nowotworu z ojcowskim chromosomem X. Na podstawie badań genetycznych guza stwierdzono, że częściej występuje on po urodzeniu noworodka płci żeńskiej^(3,4).

NMR i USG wykorzystuje się do różnicowania dwóch typów guza: hipowaskularnego i hiperwaskularnego. W przypadku tego drugiego występuje ryzyko obfitego krwawienia w czasie łyżeczkowania jamy macicy lub próby miejscowej resekcji zmiany⁽⁵⁾.

Do tej pory nie poznano przyczyny rozwoju nowotworów trofoblastu. Wspomina się o uwarunkowaniach genetycznych: sugeruje się, że główną rolę w patogenezie odgrywa ją inaktywacja i dysregulacja genu *TP53* oraz nadmierna ekspresja *EGFR* i *MIB-1*⁽⁶⁾. Zdaniem części badaczy występowanie ciążyowej choroby trofoblastycznej (*gestational trophoblastic disease*, GTD) może się wiązać z paleniem papierosów, niedoborem karotenu i kwasu foliowego u ciężarnej, szkodliwym działaniem herbicydów, narażeniem mężczyzn na czynniki zaburzające spermatogenezę.

PSTT ma związek z przebytą ciążą. Może rozwijać się u kobiet w różnym wieku, po prawidłowej ciąży (53%), ciąży zaniadkowej (21%) bądź ekotopowej, poronieniu samoistnym i terminacji ciąży⁽⁷⁾. Średni czas występowania to 31.–33. rok życia. Objawy pojawiają się od kilku tygodni do kilkunastu lat po ostatniej ciąży⁽⁷⁾. Opiswane są przypadki zachorowań

The patient is under the care of a clinic; the results of gynecologic examinations and laboratory tests are normal.

DISCUSSION

Epidemiology and etiopathogenesis

Placental site trophoblastic tumor is the rarest (1–2% cases)⁽¹⁾ and the most difficult to diagnose form of trophoblastic disease. The etiology, epidemiology and risk factors of the disease have not been fully discovered yet⁽¹⁾.

The tumor develops from the intermediate trophoblast cells, which play the main role in the implantation of the embryo during pregnancy. The cells infiltrate spiral arteries and remodel them, which results in their changed resistance. The tumor spreads by infiltrating the neighboring tissues via the lymphatic and cardiovascular route. It is usually well-vascularized and is in the form of solid masses devoid of the myometrium and with small foci of hemorrhage and necrosis⁽¹⁾. The mitotic index of the tumor cells is in the range of 0–30. The microscopic image reveals large cells with profuse acidophilic or amphophilic cytoplasm and pleomorphic, usually single nuclei. These cells are scattered between muscle fibers and are in the form of beams or nests or even occur as isolated cells. No placental villi are found in the tumor tissue; sometimes (extremely rarely) syncytiotrophoblast cells are visible⁽²⁾.

The tumor cells karyotype is usually diploid; however, tetraploid karyotypes have also been reported. As many as 89% of PSTT have a female karyotype. For this reason, it is suggested that the tumor is associated with the paternal X chromosome. Based on genetic testing of the tumor it was found that it occurs more frequently following the delivery of female infants^(3,4).

NMR and ultrasound examinations are used to differentiate between two types of tumor: hypovascular and hypervascular. In the case of the latter type of tumor there is a risk of profuse hemorrhage during uterine curettage or an attempt at a local resection of the lesion⁽⁵⁾.

So far the cause of the development of trophoblastic neoplasms has not been identified. Genetic association is mentioned – it is suggested that the main role in the pathogenesis of the disease is played by the inactivation and dysregulation of the *TP53* gene as well as upregulation of *EGFR* and *MIB-1*⁽⁶⁾. Some researchers believe that gestational trophoblastic disease (GTD) may be associated with smoking, carotene and folic acid deficiency in the pregnant woman, harmful effects of herbicide use and exposure of men to factors interfering with spermatogenesis.

PSTT is associated with a past pregnancy. It may develop in women of various age, following a normal pregnancy (53%), molar pregnancy (21%) or ectopic pregnancy, spontaneous and induced abortion⁽⁷⁾. Mean age for the disease is 31–33 years. Symptoms appear from a few to over ten years after the last pregnancy⁽⁷⁾. There are also cases of the disease occurring after menopause and cases of

u kobiet po menopauzie, jak również wewnątrzmacicznego przekazania od matki do płodu⁽⁸⁾.

Objawy kliniczne

Głównym objawem PSTT są nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych (79%), nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych z zatrzymaniem miesiączki (92%) i powiększenie macicy⁽⁷⁾. Mogą im towarzyszyć nudności, wymioty, białkomocz, nadciśnienie tętnicze i nadczynność tarczycy⁽⁷⁾.

Diagnostyka

Istotne są badania laboratoryjne, przede wszystkim oznaczanie bHCG. W 79% przypadków bHCG jest w momencie rozpoznania mniejsze niż 1000, a w 58% – mniejsze niż 500⁽⁷⁾. Stężenie bHCG nie koreluje z przebiegiem klinicznym; niekiedy progresja choroby występuje mimo braku wzrostu bHCG⁽⁹⁾. W diagnozowaniu i monitorowaniu przebiegu PSTT bywa przydatne podwyższone stężenie laktogenu łożyskowego⁽¹⁰⁾.

Ostateczne rozpoznanie uzyskuje się na podstawie histopatologicznego i immunohistochemicznego badania materiału uzyskanego z abrazji jamy macicy, histeroskopowej biopsji endometrium bądź wyciętej macicy. Charakterystyczne cechy PSTT w badaniu immunohistochemicznym to: dodatnia ekspresja HLA-G, hPL, MEL-CAM, CK18, MBP (>75%), Ki-67 index (>10%), bHCG (<10%), inhibiny i białka p53 oraz ujemna ekspresja p63⁽¹¹⁾.

W diagnostyce różnicowej uwzględnia się raka kosmówki, zmiany łagodne (*exaggerated placental site*, *placental site nodule*), *epithelioid trophoblastic tumor* i nabłonkową postać *leiomyosarcoma*^(12,13).

Przebieg kliniczny

Większość przypadków PSTT ma przebieg łagodny, ograniczony do macicy; 10–15% wykazuje kliniczną złośliwość – są to postacie przerzutowe, odporne na różne formy terapii. W 10% przypadków przerzuty występują już w momencie rozpoznania, kolejne 10% przerzutów diagnozuje się w trakcie monitorowania po leczeniu^(12,13). PSTT najczęściej przerzuca do płuc i pochwy, rzadziej – do skóry, mózgu, żołądka, śledziony, jelita, trzustki, nerek i sąsiednich tkanek, a także do przestrzeni pozaotrzewnowej, w tym do węzłów chłonnych⁽¹³⁾.

Zdaniem większości autorów punktowa ocena według czynników ryzyka – stosowana w GTD w celu ustalenia wskazań do zastosowania chemioterapii uzupełniającej – nie znajduje w PSTT uzasadnienia ze względu na brak korelacji z przebiegiem klinicznym choroby^(7,14).

Leczenie

W odróżnieniu od raka kosmówki PSTT jest stosunkowo odporny na chemioterapię, co rzutuje na sposób leczenia.

intrauterine transmission from the mother to the child described in the literature⁽⁸⁾.

Clinical symptoms

The main symptom of PSTT is abnormal bleeding from the reproductive tract (79%), abnormal bleeding from the reproductive tract with loss of menstrual periods (92%) and enlarged uterus⁽⁷⁾. These symptoms may be accompanied by nausea, vomiting, proteinuria, hypertension and hyperthyroidism⁽⁷⁾.

Diagnostic investigation

Laboratory tests are important, especially the measurement of the bHCG level. In 79% of cases bHCG is lower than 1000 upon diagnosis and in 58% of cases it is lower than 500⁽⁷⁾. The concentration of bHCG does not correlate with the clinical course of the disease; sometimes the disease progresses despite the lack of increase of bHCG⁽⁹⁾. In the diagnosis and monitoring of PSTT an increased level of placental lactogen may be helpful⁽¹⁰⁾.

The final diagnosis is determined on the basis of histopathological and immunohistochemical testing of the material obtained through uterine curettage, hysteroscopic biopsy of the endometrium or from the resected uterus. Characteristic features of PSTT in an immunohistochemical examination include positive expression of HLA-G, hPL, MEL-CAM, CK18, MBP (>75%), Ki-67 index (>10%), bHCG (<10%), inhibin and p53 protein as well as negative expression of p63⁽¹¹⁾.

Differential diagnosis includes choriocarcinoma, benign lesions (*exaggerated placental site*, *placental site nodule*), *epithelioid trophoblastic tumor* and epithelial form of *leiomyosarcoma*^(12,13).

Clinical course

The majority of PSTT cases is benign in character and limited to the uterus; 10–15% of cases display clinical malignancy – these are metastatic forms that are resistant to different forms of therapy. In 10% of cases metastases are found already upon diagnosis and another 10% of metastases are diagnosed during post-treatment monitoring^(12,13). PSTT metastasizes most frequently to the lungs and vagina and less frequently to the skin, brain, stomach, spleen, intestine, pancreas, kidneys and neighboring tissues as well as retroperitoneal space, including lymph nodes⁽¹³⁾.

According to most authors the risk factor-based scoring system used for GTD to determine indications for supplementary chemotherapy is not justified for PSTT due to the lack of correlation with the clinical course of the disease^(7,14).

Treatment

Unlike choriocarcinoma PSTT is relatively resistant to chemotherapy, which has an influence on the choice of the

Podstawę terapii stanowi leczenie operacyjne z uzupełniającą chemioterapią.

Radykalne postępowanie chirurgiczne obejmuje usunięcie macicy (z przydatkami lub bez nich) w przypadku braku zmian makroskopowych. Według niektórych badaczy we wczesnych stopniach zaawansowania postępowaniem z wyboru powinna być limfadenektomia miedniczna i okołoaortalna – ze względu na chemiooporność i szerzenie się drogą naczyń chłonnych. Opisywane są przypadki izolowanych przerzutów do węzłów chłonnych⁽⁹⁾.

U kobiet pragnących zachować płodność można zastosować leczenie oszczędzające, obejmujące abrazję jamy macicy z adiuwantową chemioterapią bądź częściową klinową resekcję macicy wraz z guzem i zachowaniem marginesu tkanek zdrowych. Warunkiem zastosowania leczenia oszczędzającego jest potwierdzony badaniami obrazowymi brak ognisk przerzutowych.

Adiuwantowa chemioterapia wielolekowa to nieodłączny element leczenia PSTT. Stosuje się chemioterapię I rzutu według schematu EMA-CO (etopozyd, metotreksat, aktynomycyna D, cyklofosfamid, winkrystyna), a w przypadku oporności na leczenie lub wznowy – chemioterapię II rzutu według schematu EMA-EP (cisplatyna i etopozyd zamiast cyklofosfamidu i winkrystyny). Niekiedy (rzadko) uzupełniająca chemioterapia obejmuje schematy BEP i VIP.

W prezentowanym przypadku – na podstawie doświadczeń własnych ośrodka w Heidelbergu – zastosowano schemat BEP i uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie: obniżyła się wartość bHCG.

Opisywane są przypadki, w których zastosowano brachyterapię^(9,14). Gdy pojawiają się przerzuty do mózgu, wdraża się radioterapię i leczenie neurochirurgiczne.

Rokowanie

Rokowanie w przypadku PSTT jest zróżnicowane – zależy od stopnia zaawansowania. Niekorzystne czynniki prognostyczne to: rozsiew choroby poza macicą, czas od poprzedniej ciąży dłuższy niż dwa lata, indeks mitotyczny >5/HPF, zajęcie naczyń limfatycznych i krwionośnych, zaawansowana ciąża i urodzenie noworodka płci żeńskiej^(3,7,9,15,16). W przypadku PSTT ograniczonego do macicy rokowanie okazuje się względnie dobre, pod warunkiem wykonania histerektomii⁽¹⁷⁾. Baergen i wsp. opisali 55 przypadków PSTT, z czego 15% miało przebieg śmiertelny (III i IV st. FIGO)⁽¹⁸⁾. W badaniu Changa i wsp. pięcioletnie przeżycie kształtowało się na poziomie 93,5% (I i II st. FIGO) i 33% (III i IV st. FIGO)⁽¹⁶⁾. Kiedy proces chorobowy PSTT jest uogólniony, czyli występują przerzuty, rokowanie staje się bardzo niekorzystne. Obserwowano jedynie kilka przypadków krótkotrwałych przeżyć – mimo intensywnej i złożonej terapii^(9,13,15).

W materiale zbiorczym Papadopoulosa i wsp., obejmującym siedem chorych z przerzutami do płuc, wszystkie leczone zmarły w krótkim czasie⁽⁷⁾. Ze zbiorczej literatury wiadomo, że wszystkie pacjentki z przerzutami do płuc, wątroby, mózgu zmarły szybko, choć stosowano różne sposoby leczenia⁽¹⁵⁾.

method of treatment. Surgery with supplementary chemotherapy is the basis of treatment.

Radical surgical treatment includes hysterectomy (with or without adnexectomy) in the case of lack of macroscopic lesions. According to some researchers in the early stages of the disease the method of choice should be pelvic and periaortic lymphadenectomy due to resistance to chemotherapy and spreading via lymph vessels. Cases of isolated metastases to lymph nodes have been described⁽⁹⁾.

In women who want to have their fertility preserved conservative treatment may be used, which involves uterine curettage with adjuvant chemotherapy or partial wedge resection of the uterus with the tumor while preserving a margin of healthy tissues. Conservative treatment may be used on condition that there are no metastatic foci and that this fact is confirmed in imaging examinations.

Multidrug adjuvant chemotherapy is an indispensable element of PSTT treatment. First-line chemotherapy is administered according to the EMA-CO regimen (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine). In the case of resistance to treatment or relapse second-line chemotherapy is used according to the EMA-EP regimen (cisplatin and etoposide in place of cyclophosphamide and vincristine). Sometimes (rarely) supplementary chemotherapy includes the BEP and VIP regimens.

In the case presented the BEP regimen was used based on the Heidelberg's center own experience and a positive response to treatment was achieved – the bHCG level decreased.

Cases in which brachytherapy was used have been described^(9,14). If metastases occur in the brain, radiotherapy and neurosurgical treatment are introduced.

Prognosis

Prognosis for patients with PSTT is variable and depends on the stage of the disease. Unfavorable prognostic factors include: diffusion of the disease beyond the uterus, more than two years elapsed since the last pregnancy, mitotic index of >5/HPF, invasion of lymph and blood vessels, late pregnancy and giving birth to a female infant^(3,7,9,15,16). In the case of a PSTT limited to the uterus the prognosis appears to be relatively good, provided that a hysterectomy is performed⁽¹⁷⁾. Baergen *et al.* reported 55 cases of PSTT, 15% of which were fatal (FIGO stage III and IV)⁽¹⁸⁾. In a study by Chang *et al.* the five-year survival rate was at the level of 93.5% (FIGO I and II stage) and 33% (FIGO III and IV stage)⁽¹⁶⁾. When the PSTT disease is systemic, i.e. metastases occur, the prognosis becomes very unfavorable. Only a few cases of short-term survival were observed despite intensive and complex therapy^(9,13,15).

In a cumulative material by Papadopoulos *et al.* which includes reports of seven patients with lung metastases all of the patients died in a short time⁽⁷⁾. A cumulative analysis of literature reveals that all patients with metastases to the lungs, liver or brain died quickly despite the use of various forms of treatment⁽¹⁵⁾.

PODSUMOWANIE

1. PSTT jest niezmiernie rzadkim nowotworem z grupy GTD. Ma niejasną etiologię i różny przebieg kliniczny. W leczeniu podstawową rolę odgrywają chirurgia i zastosowanie następowej chemioterapii uzupełniającej.
2. Niekorzystne wyniki leczenia postaci przerzutowych wskazują na potrzebę ścisłej współpracy wyspospecjalistycznych ośrodków onkologicznych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo/References

1. Ajithkumar TV, Abraham EK, Rejnishkumar R *et al.*: Placental site trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 484–488.
2. Lage J: Gestational trophoblastic disease. In: Robboy SJ, Anderson M, Russel P (eds.): *Pathology of the Female Reproductive Tract*. Churchill Livingstone, London 2002: 771–773.
3. Xue WC, Guan XY, Ngan HY *et al.*: Malignant placental site trophoblastic tumor: a cytogenetic study using comparative genomic hybridization and chromosome in situ hybridization. *Cancer* 2002; 94: 2288–2294.
4. Hui P, Parkash V, Perkins AS *et al.*: Pathogenesis of placental site trophoblastic tumor may require the presence of a paternally derived X chromosome. *Lab Invest* 2000; 80: 965–972.
5. Malik R, Pandya VK, Agrawal G *et al.*: Placental site trophoblastic tumor: a rare type of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Obstet Imaging* 2006; 16: 819–821.
6. Müller-Höcker J, Obernitz N, Johannes A *et al.*: *P53* gene product and EGF-receptor are highly expressed in placental site trophoblastic tumor. *Hum Pathol* 1997; 28: 1302–1306.
7. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ *et al.*: Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002; 47: 460–464.
8. Monclair T, Abeler VM, Kaern J *et al.*: Placental site trophoblastic tumor (PSTT) in mother and child: first report of PSTT in infancy. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 187–191; discussion 192.
9. Feltmate CM, Genest DR, Wise L *et al.*: Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 415–419.

CONCLUSION

1. PSTT is an extremely rare GTD tumor. It has an unclear etiology and various clinical course. Surgery and subsequent complementary chemotherapy play a basic role in the treatment.
2. Unfavorable treatment results of the metastatic forms of the disease indicate that a close cooperation between highly specialist cancer centers is necessary.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

10. Rhoton-Vlasak A, Wagner JM, Rutgers JL *et al.*: Placental site trophoblastic tumor: human placental lactogen and pregnancy-associated major basic protein as immunohistologic markers. *Hum Pathol* 1998; 29: 280–288.
11. Kurman RJ: The morphology, biology and pathology of intermediate trophoblast, a look back into the present. *Hum Pathol* 1991; 22: 847–855.
12. Larsen LG, Theilade K, Skibsted L *et al.*: Malignant placental site trophoblastic tumor. A case report and review of the literature. *APMIS Suppl* 1991; 23: 138–145.
13. Guvendag Guven ES, Guven S, Esinler I *et al.*: Placental site trophoblastic tumor in a patient with brain and lung metastases. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 558–563.
14. Lathrop FC, Lauchlan S, Nayak R *et al.*: Clinical characteristics of placental site trophoblastic tumor (PSTT). *Gynecol Oncol* 1988; 31: 32–42.
15. Kim SJ: Placental site trophoblastic tumour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 969–984.
16. Chang YL, Chang TC, Hsueh S *et al.*: Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor, Report of 3 cases and analysis of 88 cases. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 216–222.
17. Ohmaru T, Yamakawa H, Netsu S *et al.*: Placental site trophoblastic tumor (PSTT) with multiple metastases and extremely poor prognosis. *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 452–456.
18. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH *et al.*: Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 511–520.