

Az alacsony malignitású petefészek-daganatok kezelésével szerzett tapasztalataink Klinikánk 10 éves beteganyagában (1990-2000)

Demeter Attila, Szirmai Katalin, Sipos Norbert, Bálega János,
Szánthó András, Papp Zoltán

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar,
I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A vizsgálat célja: Klinikánkon 10 év alatt diagnosztizált és kezelt alacsony malignitású petefészek- (LMP) daganatos betegek adatainak elemzése és következtetések levonása. *Vizsgálati módszerek:* 1990. január 1. és 1999. december 31. között összesen 163 epithelialis petefészek-daganatos beteget operáltunk, s ebből az alacsony malignitású daganatos betegek száma 27 volt. Beteganyagunkban vizsgáltuk az alacsony malignitású petefészek-daganatok előfordulási gyakoriságát, a daganatok részletes szövettanát, a betegek életkorát, a stádiummegoszlást, az oldaliságot, a tumormarkerek szerepét a felismerésben. Összegeztük ezen betegek kezelésével szerzett tapasztalatainkat és összehasonlítottuk az epithelialis petefészekrákos betegek hasonló adataival. *Eredmények:* Az alacsony malignitású petefészek-daganatok incidenciája anyagunkban 16,5% volt. A betegek átlagos életkora lényegesen alacsonyabb volt, mint a hámeredetű petefészekrákosoké (45, illetve 57 év). Az LMP daganatok 87%-a korai stádiumban került felismerésre, szemben a petefészekrákkal, amelyet 81%-ban előrehaladott stádiumban diagnosztizáltunk. A tumormarkerek közül a leghasznosabbnak tartott CA-125 szintje 15%-ban (4 beteg) volt emelkedett alacsony malignitású petefészek-daganat esetén. Fiatal, 35 év alatti betegeknél, a konzerváló sebészi utat választva 50%-uk (3/6 beteg) később sikeres terhességet viselt ki. Öt éven át követhető (15/25) betegeink között recidíva nem alakult ki. *Következtetések:* Az alacsony malignitású petefészek-daganatos betegek életkora lényegesen alacsonyabb, mint a petefészekrákos betegeké. Jóllehet az LMP ovariumdaganat ugyanúgy lehet előrehaladott stádiumú, mint a petefészekrák, az elváltozást az esetek döntő többségében korai stádiumban ismertük fel. A kórkép kimutatásában a tumormarkerek jelentősége csekély. Az alacsony malignitású petefészek-daganatok kezelése sebészi. Fiatal, 35 év alatti életkorban, amennyiben a beteg reprodukív terveit még nem zárta le, lehetséges konzerváló sebészi megoldás, azaz az azonos oldali függelék eltávolítása a méh és az ellenkező oldali függelék visszahagyásával. Ily módon operált betegeink 50%-a később sikeres terhességet viselt ki s recidíva közülük senkinél nem jelentkezett. *Magyar Onkológia* 45:393–396, 2001

The authors analyzed the epidemiologic and histological characteristics and the management of ovarian carcinoma of low malignant potential (LMP) at a university hospital between 1990 and 2000. The authors carried out a retrospective study reviewing hospital charts. Based on the records experience with 29 such tumors is presented. Of these 20 (74%) were of the serous variety, 7 (26%) were mucinous. LMP tumors accounted for 16% of proliferating epithelial ovarian tumors. They occurred at a mean age of 45 years. The LMP tumors were bilateral in 12% of the cases. The majority of patients (87%) with LMP tumors presented with early stage disease. Tumor markers such as CA-125 were not always elevated as in invasive ovarian carcinoma. Laboratory investigations have not demonstrated that these tumors represent an intermediate step between benign ovarian tumors and carcinoma. The recommended therapy is surgical, consisting of total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, peritoneal washings, and tumor debulking. Conservative surgery consisting of unilateral salpingo-oophorectomy is considered to be an appropriate treatment for young women with early stage LMP ovarian tumors who wish to retain their fertility potential. 50 percent of women who underwent conservative surgery subsequently conceived in this study. There were no recurrences in the study group, so the authors conclude that the long term outcome of LMP tumors is extremely favorable. *Demeter A, Szirmai K, Sipos N, Bálega J, Szánthó A, Papp Z. Ovarian carcinoma of low malignant potential treated at the 1st Department of Obstetrics and Gynecology Semmelweis University Faculty of Medicine, between 1990 and 2000. Hungarian Oncology* 45:393–396, 2001

Közlésre érkezett: 2000. december 5.

Elfogadva: 2001. január 17.

Levelezési cím: dr. Demeter Attila, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, 1088. Budapest, Baross u. 27., Tel: 266 0506, Fax: 317 6174, e-mail: demeter@noi1.sote.hu

Bevezetés

Korábban borderline, ma inkább alacsony malignitású jelzővel illetett petefészek-daganatok (angolul Low Malignant Potential, rövidítve LMP) alatt azokat a tumorokat értjük, amelyek szövettanilag epithelialis hyperplasiát, fokozott mitotikus aktivitást, cellularis és nuclearis atypiát mutatnak, de stromainvasiót nem (3).

Jóllehet sokáig a petefészek állományára korlátozódnak, később annak határait átlépve akár áttétet is adhatnak. Prognózisuk azonban az epithelialis petefészekráknál lényegesen jobb, hiszen míg az előbbiek 5 éves túlélése 25–30%, addig az LMP tumoroké 90–95% (9).

Az első közlemény, amely a fenti tumorokról számol be, 1929-ben jelent meg Taylor tollából (12). 1961-ben a FIGO hangsúlyozta a fenti tumorok fontosságát és bevezette az alacsony malignitású daganat elnevezést (6). A borderline név helyett fokozatosan az LMP kifejezés terjedt el, főleg az angolszász országokban. Az LMP petefészek-daganat ugyanúgy lehet serosus, mucinosus, endometrioid, világos sejtes és Brenner-tumor, mint az epithelialis ovariumcarcinoma, jóllehet 80–95%-ban az első két csoport valamelyikébe sorolható (10). Makroszkóposan szinte lehetetlen az invazív epithelialis daganattól megkülönböztetni, sőt elkülönítésük fénymikroszkópos vizsgálattal is gyakran nehézségbe ütközik.

Elektronmikroszkóppal vizsgálva az LMP tumorok ciliumokkal (csillókkal) rendelkeznek, szemben az invazív epithelialis petefészek-daganatok sejtjeivel (4). Számos tanulmány vizsgálta az LMP tumorokat molekuláris biológiai módszerekkel. Ezekből kitűnik, hogy az LMP tumoroknak csekély része aneuploid, s a tumor biológiai agresszivitása és az aneuploidia közötti összefüggés nem egyértelmű (7). A tanulmányok egy részében az aneuploidia magasabb életkorral, előrehaladottabb stádiummal és non-serosus histológiával társult, ugyanakkor más tanulmányok ezt nem támasztották alá (16). Ennek ellenére az aneuploiditást kedvezőtlen prognosztikai faktornak tartjuk az előrehaladott stádiummal, a non-serosus szövettannal és a 70 év feletti életkorral együtt (5). Vizsgálták a proliferáló sejt nukleáris antigén kifejeződését, a Ki-67-expressziót, az epidermális növekedési faktort, a k-ras mutációját, és a p53 expresszióját egészséges petefészek-szövetekben, benignus petefészek-cystákban, illetve alacsony malignitású, valamint hámeredetű petefészekrákban (2, 3, 13, 14, 17).

A vizsgálatok célja az volt, hogy bizonyítékot gyűjtsenek, hogy az LMP daganatok átmenetet képeznek a benignus petefészek-cysták és a malignus ovariumdaganatok között. Ezzel szemben a legtöbb tanulmány adatai szerint úgy tűnik, hogy az LMP daganatok inkább önálló, benignus entitást képeznek, mintsem egyfajta petefészekrákmegelőző állapotot (8).

Jelen retrospektív tanulmányunk célja az volt, hogy adatokat gyűjtsünk 10 éves beteganyagunkban az alacsony malignitású petefészek-da-

ganatok előfordulási gyakoriságáról, szövettanáról, stádiummegoszlásáról, a daganat oldaliságáról, a fiatal, 35 év alatti betegek arányáról, valamint a kezelése során szerzett tapasztalatainkról.

Beteganyag és módszer

Retrospektív tanulmányunkban az 1990. január 1. és 1999. december 31. között klinikánkon kezelt hámeredetű petefészek-daganatos betegek kórtörténetét tekintettük át. Elemeztük az alacsony malignitású daganatok előfordulási gyakoriságát, a tumorok részletes szövettani leírását, a betegek életkorát, a legfontosabb szövődmények előfordulását, a tumormarkerek szerepét a felismerésben. Összehasonlítottuk az alacsony malignitású daganatok és a hámeredetű petefészekrák stádiummegoszlását, a tumormarkerek használhatóságát. Végezetül vizsgáltuk a betegek kezelésével szerzett tapasztalatokat, különös tekintettel a konzerváló, szervkímélő sebészi kezelés lehetőségeire.

Eredmények

1990. január 1. és 1999. december 31. között klinikánkon összesen 163 hámeredetű petefészek-daganatos beteget operáltunk, s ebből 27 volt az alacsony malignitású daganatok száma (16,5%).

Ezen belül 20 (74%) serosus, 7 (26%) pedig mucinosus szövettannal rendelkezett. A 27 beteg átlagos életkora 45 év volt (legfiatalabb 15, legidősebb 82 éves!), szemben az epithelialis petefészekrákos betegek 57 éves átlagos életkorával (legfiatalabb 25, legidősebb 87 év). Fiatal, 35 év alatti életkorban az LMP daganatok szignifikánsabban gyakrabban ($p < 0,05$) fordultak elő, mint az epithelialis petefészekrák (7/27, illetve 5/136 beteg, 26% illetve 3,7%). Saját anyagunkban a betegek 87%-a korai stádiumú volt s 88%-ban egyoldali volt a folyamat. Serosus histologia esetén gyakoribb volt a kétoldali infiltratio (4/20), mint mucinosus szövettan esetén (0 eset).

A daganatok többsége korai stádiumú volt, a petefészek állományán belül maradt, annak határait nem lépte át, ugyanakkor 2 esetben (7,4%) találtunk ascitist, 1 esetben (3,7%) pedig a csepleszben igazoltunk áttétet. Extraperitoneális terjedést nem észleltünk.

Hét beteg volt 35 évnél fiatalabb, közülük egy betegnél a jobboldali petefészek LMP tumora mellett egyidejűleg fennálló endometrium adenocarcinoma miatt végeztünk hasi méheltávolítást mindkét oldali függelék eltávolításával. Hat betegnél azonos oldali adnexectomiát végeztünk, közülük hárman később sikeres terhességet viseltek ki (50%-os sikeres terhességi arány). A tumormarkerek közül a CA-125 szintjét vizsgáltuk, ez LMP daganatos betegeink 15%-ában volt emelkedett (> 35 U/l), szemben a petefészekrákos betegeinkben mért értékekkel, ahol 67%-ban találtunk emelkedett értékeket. A különbség szignifikáns ($p < 0,05$) volt. Azon betegeink között, ahol lehetséges volt a nyomon követés, a daganat kiújulása nem fordult elő.

Megbeszélés

Annak ellenére, hogy az alacsony malignitású petefészek-daganatokat már 80 évvel ezelőtt leírták, a nemzetközi szülész-nőgyógyász társaság (FIGO) által történt hivatalos besorolására csak a 60-as években került sor (6). A daganattípus biológiai viselkedésének és klinikumának részletes vizsgálata csak az utóbbi egy-két évtizedben gyorsult fel. Az alacsony malignitású petefészek-daganatok előfordulási gyakorisága a hámeredetű daganatokon belül 10–16% (8). Beteganyagunkban az incidencia 16,5% volt.

Az LMP tumorok fiatalabb életkorban fordulnak elő, mint a petefészekrák, s ezt a tényt alátámasztjuk tanulmányunkban is a feldolgozott adatok alapján. Ennek jelentőségét az adja meg, hogy alacsony malignitású daganatok esetén lehetőség van konzerváló sebészi kezelésre, hiszen többségük – a petefészekrákkal ellentétben – korai, elsősorban I. stádiumban kerül felismerésre (1. táblázat). Az esetek közel 80–92%-ában a daganat a petefészekre lokalizálódik, előrehaladott, III. stádiumú tumor kb. 8–10%-ban, míg IV. stádium hozzávetőleg 4–5%-ban fordul elő. Beteganyagunkban a korai esetek aránya 87% volt.

Az epithelialis petefészek-daganatokhoz hasonlóan jellegzetes korai tünet nincs, bizonytalan hasi puffadás, diszkomfortérzés, esetleg testsúlycsökkenés fordulhat elő.

A lehetséges terjedési utak az alábbiak: az elenoldali petefészek, a méh és a petevezető, a peritoneum, a kismedencei nyirokcsomók, valamint a nagycsipesz.

A petefészekrákhoz hasonlóan az LMP tumorok is terjedhetnek peritoneálisan valamint extraperitoneálisan. Az LMP daganat is adhat nyirokcsomóáttétet, bár ennek prognosztikai jelentősége vitatott. Amennyiben a tumor meghaladja a petefészek határait, ascites kb. 37–43%-ban figyelhető meg (8). Tanulmányunkban 2 esetben észleltünk ascitist, egy betegnél pedig nagycsipeszátétet igazoltunk. A petefészekrákhoz hasonlóan az LMP daganat is adhat áttétet a vékony- és vastagbélbe, valamint a rekeszbe.

Az alacsony malignitású daganatok kivizsgálásában, illetve nyomon követésében a tumormarkerek jelentősége lényegesen kisebb, mint a rosszindulatú petefészek-daganatokban (8). Irodalmi adatok szerint a CA-125 szintje kb. 22%-ban emelkedett LMP daganatok esetén (15). Az emelkedés elsősorban serosus LMP tumorokra jellemző. Beteganyagunkban 15%-ban volt emelkedett a CA-125 szintje, s ez szignifikánsan alacsonyabb ($p < 0,05$) volt, mint a petefészekrákos betegekben mért CA-125 értékek, s ezen emelkedett tumormarker-szintek valóban elsősorban a serosus szövettanú daganatokra voltak jellemzőek (4/20 serosus daganat). Az LMP tumorok kezelése sebészi.

A sebészi kezelés része a staging laparotomia, amely magába foglalja mindkét oldali függelék eltávolítását, a csipeszresectiót, mintavételt a peritoneális mosófolyadékából, illetve ha van, az ascitesből, és nagyszámú biopsziás mintavételt. A kismedencei lymphadenectomia szerepe vitatott,

úgy tűnik, hogy elsősorban magas rizikójú tumorok sebészi kezelésében lehet szerepe. Az alacsony malignitású petefészek-daganatok igazolásában a gyorsfagyasztott metszet nem megbízható, ezért kerülendő (11).

El kell különíteni a korai (I.) és az előrehaladott (III.–IV.) stádiumú LMP tumorok kezelését. Korai daganat esetén konzerváló sebészi megoldás is lehetséges, amennyiben a beteg még fiatal és gyermeket szeretne. Egy 1995-ben publikált GOG-tanulmányban 146 I. stádiumú beteget követtek átlagosan 45,7 hónapig s recidíva senkiben sem fejlődött ki (1). A konzerváló sebészi kezelés jelentőségét emeli az a tény, hogy az LMP ovariumdaganatok jelentős része fiatal, 35 éves életkor alatt fordul elő. Anyagunkban az ilyen fiatal betegek aránya 26% (7/27 beteg) volt. Általában az azonos oldali függelék eltávolítása (unilaterális adnexectomia), kivételesen azonos oldali oophorectomia, esetleg cystectomy is végezhető, hiszen a túlélés még a daganat kiújulása esetén is gyakorlatilag 100%. Ezen műtét után a teherbeesés aránya elérheti a 70%-ot. Beteganyagunkban konzerváló sebészi műtétet követően sikeres terhesség az esetek 50%-ában alakult ki.

Amennyiben a beteg gyermeket már nem szeretne, a műtét még korai stádiumú daganat esetén is a méh és mindkét oldali függelék eltávolításából áll. Korai, I. stádiumú LMP daganatok legtöbb beteget összesítő tanulmányának adatai szerint (333 beteg) recidíva 10 betegnél fordult elő (3%), és közülük 3 beteg (0,9%) halt meg (1). Korai stádium esetén kiegészítő kezelés nem szükséges, de a sebészi kezelést mucinosus szövettan esetén appendectomiával kell kiegészíteni. Ennek oka, hogy így egyértelműen kizárható a primaer appendixcarcinoma, amely metastasist adhat a petefészekbe. Tanulmányunkban a konzerváló sebészi úton operált betegek között recidíva nem alakult ki.

Előrehaladott LMP tumorok esetén a fenti sebészi kezelés adjuváns kezeléssel történő kiegészítése vitatott. Nincs bizonyíték, hogy az adjuváns kezelés (kemoterápia vagy sugárkezelés) javítaná a túlélést (9).

A sebészi kezelés a recidívák kezelésében is elsődleges. A szövődmények közül malignus

1. táblázat.
Korai stádium előfordulási gyakorisága az LMP ovariumtumorok között

Szerző	év	esetszám	I. stádium	arány (%)
Bostwock	1986	109	87	79,8
Kliman	1986	76	62	81
Hopkins	1987	68	34	50
Chambers	1988	94	73	77
Massad	1991	31	18	58
Leake	1992	200	135	67,5
Kennedy	1996	76	48	63
Buttini	1997	175	142	81
Hinke	1999	30	19	63
Demeter	2000	27	23	87

transformatio kb. 1%-ban fordul elő (18). Legveszélyesebb szövődmény a mucinosus LMP tumorokkal társuló pseudomyxoma peritonei (18). Ebben az esetben is elsősorban sebészi kezelés javasolt, akár többször is meg kell operálni a beteg és el kell távolítani a hasüregben lévő mucint, amely bélelzáródást okozhat, de leírtak sikeres kezelést katéteres embolizációval is (18). Beteganyagunkban malignus transformatio nem, ugyanakkor pseudomyxoma peritonei két esetben is előfordult, ezekben az esetekben többszöri laparotomiát végeztünk.

A jövőben várható, hogy az LMP tumorok patológiájának, pathogenesisének és klinikumának egyre jobb megértésével mind több beteg lesz gyógyítható konzerváló sebészi úton, meghagyva a betegek reprodukív potenciálját. Az a korábbi elmélet, amely szerint az LMP tumor az epithelialis petefészekrák rákmegelőző állapota lenne, molekuláris biológiai vizsgálatok adatai alapján megdőlni látszik. Ezt támasztja alá, hogy az LMP tumorok nem fordulnak elő gyakrabban familiáris petefészek-daganatos családokban, holott rákmegelőző állapot esetén ez lenne valószínű. Ezen okok miatt felmerült az a javaslat, hogy a megtévesztő LMP vagy borderline kifejezés helyett a „proliferatív ovariumdaganat” terminológiát alkalmazzák, de a bevezetés még nem történt meg. Nagyon valószínű, hogy az LMP daganat önálló entitás, hasonlóan az endometriosishoz, amely alapvetően benignus volta ellenére – bizonyos körülmények között – szétterjedhet a kismedencében és a hasüregben és hasúri szerveket infiltrálhat.

Irodalom

- Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 13:2752-2756, 1995
- Berchuck A, Kohler MF, Hopkins MP, et al. Overexpression of p53 is not a feature of benign and early stage borderline epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 52:232-236, 1994
- Garzetti GG, Ciavattini A, Goteri G. Ki-67 antigen immunostaining (MIB1 monoclonal antibody) in serous ovarian tumors: index of proliferative activity with prognostic significance. *Gynecol Oncol* 56:169-174, 1995
- Gondos B. Electron microscopic study of papillary serous tumors of the ovary. *Cancer* 27:1455-1464, 1971
- Harlow BL, Fuhr JE, McDonald TW, et al. Flow cytometry as a prognostic indicator in women with borderline epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 50:305-309, 1993
- International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classification and strategy of malignant tumors in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 50:1, 1977
- Kaern J, Tropé C, Kjørstad KE, et al. Cellular DNA content as a new prognostic tool in patients with borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 38:452-457, 1990
- Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 12:120-127, 1993
- NIH Consensus Development panel on Ovarian Cancer. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *JAMA* 273:491-497, 1995
- Norris HJ, Mount PM. Pathology of ovarian tumors of low malignant potential. In: *Gynecologic Cancer: Diagnosis and Treatment Strategies*. Eds: Rutledge F, Wharton T, Gershenson. Austin, University of Texas Press, 1987, pp 171-192
- Rose PG, Rubin RB, Nelson BE, et al. Accuracy of frozen section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 171:823-826, 1994
- Taylor HC. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 48:702, 1929
- Teneriello MG, Ebina M, Linnoila RI, et al. p53 and K-ras mutations in epithelial ovarian neoplasms. *Cancer Res* 53:3103-3108, 1993
- Thomas H, Nasim MM, Sarraf CE, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) – a prognostic factor in ovarian cancer? *Br J Cancer* 71:357-362, 1995
- Trimble EL. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential. In: *Cancer of the Ovary*. Eds: Markman M, Hoskins WJ. Raven Press, New York, 1993. p. 415
- Seidman JD, Norris HJ, Griffin JL, et al. DNA flow cytometric analysis of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Cancer* 71:3947-3951, 1993
- Stromberg K, Johnson GR, O'Connor DM, et al. Frequent immunohistochemical detection of EGF supergene family members in ovarian carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 13:342-347, 1994
- Vigváry Z, Kónya A. A petefészek alacsony malignitású daganatainak kezelése katéteres embolizációval. *Magyar Nőorv L* 58:135-136, 1995