

Különböző malignitású petefészek-daganattal kezelt betegek prognosztikai faktorainak vizsgálata

Demeter Attila,¹ Várkonyi Tibor,¹ Csapó Zsolt,¹ Szánthó András,¹
Oláh Julianna,² Papp Zoltán¹

Semmelweis Egyetem ÁOK ¹I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika,
²I. sz. Patológiai és Kísérletes Rákkutató Intézet, Budapest

Cél: A petefészekrák kórlefolyása változatos, a hasonló kiterjedésű, stádiumú, szövettani szerkezetű és differenciáltságú daganatok biológiai viselkedése és prognózisa gyakran eltérő. A szerzők célkitűzése volt egyrészt összehasonlítani a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1993-2003 között, különböző malignitású petefészek-daganattal kezelt betegek túlélését és az azt meghatározó prognosztikai faktorokat a Nemzetközi Szülész-Nőgyógyász Társaság (FIGO) közelmúltban közzétett jelentésében szereplő hasonló adatokkal, másrészt a progressziót és a kiújulást előrejelző vizsgálati módszer kidolgozása az MMP-aktivitás, a fibronektinkoncentráció és a kórlefolyás összevetésével. Módszerek: A 2003 októberében megjelent 25. FIGO-jelentés 32 országban, 1995-98 között különböző malignitású petefészek-daganattal diagnosztizált és kezelt 5694 beteg kezelési eredményeit tartalmazza. Magyarország nem szerepel a jelentésben részt vevő országok között. A szerzők a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati és Klinikáján 1993-2003 között 180 beteget kezeltek különböző malignitású petefészek-daganattal. A túléléssel kapcsolatos információ részben a klinikai adatbázisból, részben a Népeségnyilvántartó Intézet adatállományából származik. A szerzők a különböző prognosztikai faktoroknak a túlélést meghatározó szerepét Cox-féle regressziós analízissel vizsgálták. Meghatározták továbbá a fibronektinexpressziót, valamint a mátrix-metalloproteináz-2/9 aktivitását 33, különböző malignitású petefészek-daganatos beteg tumorában, szérumban és ascitesfolyadékában. A sebészi úton eltávolított tumor, szérumban és ascites mátrix-metalloproteáz-2/9-aktivitásának kimutatása és kvantitatív meghatározása zselatin-zimogram technikával, a fibronektinkoncentráció vizsgálata Western-blot technikával, az enzimaktivitás meghatározása denzitometria segítségével történt. Eredmények: A Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján kezelt, alacsony malignitású petefészek-daganatos betegek 5 éves túlélése 90,0%, az epitheliális petefészekrákos betegek 5 éves túlélése 30,9% volt. Az előrehaladott stádium, a szuboptimális műtét, a 60 év feletti életkor, az ascites jelenléte, különösen annak egy liternél nagyobb mennyisége és az anaplasztikus, grade 3 tumor kedvezőtlen prognosztikai faktornak bizonyult, szemben a daganat szövettani típusával, amely nem bizonyult prognosztikai faktornak. Az MMP-2/9-aktivitás, a fibronektinkoncentráció és a hisztológia között nem volt összefüggés, ugyanakkor a követési idő (medián: 24,5 hónap) alatt recidivált petefészekrákok fibronektinkoncentrációja és MMP-9-aktivitása szignifikánsan nagyobb volt, mint a követési idő alatt kiújulást nem mutató petefészekrákoké. Következtetések: A petefészekrák eredményesebb kezeléséhez a jelenleg ismert prognosztikai faktorok mellett szükség van további markerek kutatására, hogy a kezelés megkezdésekor kiemelhessük azokat a betegeket, akiknél agresszív kórlefolyás valószínűsíthető. A magas MMP-9-aktivitás és fibronektinkoncentráció kedvezőtlen prognózist valószínűsít. *Magyar Onkológia* 48:259-265, 2004

Objective: The outcome and prognosis of apparently similar cases of epithelial ovarian cancers with the same histology and stage is highly variable. The objective was to compare survival and prognostic factors of patients treated at the 1st Department of Obstetrics and Gynecology of Semmelweis University between 1993-2003 with the similar data of the 25th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer of FIGO. In addition, the aim was to assess the prognostic value of MMP activities and fibronectin concentration in ovarian tumour patients. Methods: The 25th Annual Report of FIGO included 5694 patients with ovarian tumours from 32 countries diagnosed and treated

Közlésre érkezett: 2004. augusztus 5.
Elfogadva: 2004. szeptember 5.

Levelezési cím: Dr. Demeter Attila, Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Baross u. 27., Tel.: 1-459-1500/4243, Fax: 1-317-6174, e-mail: demeter@noi1.sote.hu

A vizsgálatokat az NKFP 1/48 számú, valamint az OTKA T32715 számú pályázata útján támogatta.

A szerzők a közleményt Dr. Jeney András egyetemi tanár 70. születésnapjára ajánlják.

between 1995 and 1998. Hungary did not participate in this report. Between 1993 and 2003, 180 patients with common epithelial ovarian tumours had been treated at the 1st Department of Obstetrics and Gynecology of Semmelweis University. Treatment and survival data derived from medical record review and from the Population Register Office. In order to compare different prognostic factors, a multivariate Cox proportional regression analysis was performed. The authors measured MMP activities in 33 surgically removed ovarian tumours, serum and ascites by applying zymographic technique. Fibronectin content was determined by Western blot analysis and quantitated by densitometry. Results: The 5-year survival was 90.0% and 30.9% in the case of ovarian tumours with low malignant potential and of epithelial ovarian cancers, respectively. Multivariate analysis identified adverse prognostic factors including advanced age (>60 years) and stage, high grade and suboptimal operation with residual macroscopic disease and the presence of ascites. However, the histological type was not identified to be an adverse prognostic factor in this study. No correlation could be seen between the histology of the ovarian tumours and the elevation of MMP-2/9 activity. More interestingly, however, MMP-9 expression and fibronectin concentration were significantly elevated and the activated forms of both MMP-9 and MMP-2 were more frequent in ovarian cancer patients who developed recurrent disease. Conclusion: A great deal of effort should be devoted to identification of further prognostic factors to improve treatment of ovarian cancer. These prognostic factors might help to identify those ovarian cancer patients at the time of diagnosis whose disease will have unfavourable outcome. Our data support the notion that high expression of MMP-9 and fibronectin indicates poor prognosis of ovarian cancer patients. *Demeter A, Várkonyi T, Csapó Z, Szánthó A, Oláh J, Papp Z. Analysing prognostic factors of common epithelial ovarian tumours. Hungarian Oncology 48:259–265, 2004*



Bevezetés

A Nemzetközi Szülész-Nőgyógyász Társaság (FIGO) rendszeresen áttekinti a nőgyógyászati rosszindulatú daganatok kezelésének eredményeit (1). Az első FIGO-jelentés 1937-ben jelent meg, és – hasonlóan a 2. és a 3. jelentéshez – kizárólag a sugárkezelt méhnyakrák gyógyításának eredményeit vizsgálta. Az első felmérésben hat európai intézet vett részt. A legfrissebb, 25. FIGO-jelentés 2003 októberében jelent meg, és 30898 nőgyógyászati daganatos beteg kezelésének eredményeit tartalmazza (1). Ebből 5694 különböző malignitású petefészek-daganatos beteg volt (1). Magyarország nem szerepelt a jelentésben részt vevő országok között.

A petefészek rosszindulatú daganatainak 90%-a epitheliális petefészekrák (17). A fejlett országokban a petefészekrák önmagában több halálesetért felelős, mint az összes többi kismedencei nőgyógyászati daganat, és mortalitása Magyarországon is emelkedik (4, 7, 11, 15, 16, 22). A betegek többsége 50 és 75 év közötti a diagnózis felállításakor (22). Részben a szűrővizsgálat hiánya, részben a daganat tünetszegénysége az oka annak, hogy a körképet általában előrehaladott állapotban lehet felismerni (2).

A petefészekrák terjedése eltér az egyéb hámeredetű daganatokétól, mert elsődlegesen intraperitoneálisan terjed, amelynek során klonogén tumorsejtek exfoliálódnak a peritoneális folyadékba és így a hasüregbe (2). Ebben a folyamatban úgy a matrix metalloproteázok (MMP-k), mint a fibronectin (FN) részt vesznek, és in vitro körülmények között kimutatták, hogy a peritoneális sejtek FN-szekréciója MMP-9-expressziót indukál petefészekráksejtekben (18). Az intraperitoneális disszeminációval áll összefüggésben a petefészekrák másik sajátossága, az ascitesképződés (2). Az ascites oka valószínűleg a peritoneális folyadék felszívódását gátló

intraperitoneális disszemináció, a carcinosis peritonei (2). A petefészekrák harmadik sajátossága, hogy az elsődleges kezelést követően nagyon gyakori a betegség kiújulása, amelynek aránya még a szövettani vizsgálattal daganatmentesnek talált betegcsoportban is 40–60% (25).

A kezelt petefészekrák túlélési eredményei jelentős javulást mutattak az elmúlt évtizedekben, azonban a legutóbbi, 25. FIGO-jelentés a mortalitás javulásának megtorpanását jelzi (1).

Célunk az volt, hogy egyrészt összehasonlítsuk saját betegeink gyógyulását a 25. FIGO-jelentésben szereplő betegekével, másrészt vizsgáljuk a jelenleg ismert prognosztikai faktorok mellett az MMP-2/9 aktivitását és a fibronectinkoncentráció változását a különböző malignitású petefészek-daganattal kezelt betegek tumorában, szérumban és ascitesfolyadékában, és ezen értékeket összehasonlítsuk a körlefolyással.

Beteganyag és módszerek

Klinikánk beteganyagából az 1993 és 2003 között különböző malignitású petefészek-daganattal kezelt betegek adatait dolgoztuk fel. A vizsgálatba annak a 180, műtéten átesett betegnek az adatai kerültek, akiknél szövettanilag hámeredetű petefészek-daganat igazolódott. Közülük 138 betegnél petefészekrákot, 42 betegnél pedig alacsony malignitású (LMP) petefészek-daganatot találtunk. Betegeink korábban nem részesültek kemoterápiás kezelésben, és kizártuk azokat a betegeket is, akiknél korábban bármilyen daganatos megbetegedés miatt akár műtéti, akár gyógyszeres kezelés történt. Azokat a betegeket, akiknek a kezelése nem klinikánkon kezdődött el, kizártuk a vizsgálatból. A kezelés megkezdése előtt belgyógyászati kivizsgálás történt. Betegeink nőgyógyászati státusát fizikális vizsgálattal és képalkotó eljárásokkal (színekódolt ultrahangvizsgálat, kom-

putertomográfia, szükség esetén mágneses rezonancia-vizsgálat) rögzítettük, ezeket a vizsgálatokat a műtétet követő harmadik kemoterápiás kezelést követően, valamint a kezelés végén megismételtük.

A műtét során a has megnyitása szinte kizárólag alsó medián laparotómiával történt (kivéve az LMP daganatos fiatal betegeket, és azokat a petefészekrákos beteget, ahol „véletlen” műtéti lelet volt a petefészekrák). A műtéti terv petefészekrák esetében a méh és mindkét oldali függelék, valamint a cseplez eltávolítását és a sebési stádium meghatározását foglalta magában. A műtétet optimálisnak tekintettük, ha a primer daganat eltávolítható volt, és 1 cm-nél nagyobb tumorszövet nem maradt vissza. Szuboptimálisnak akkor tekintettük a műtétet, ha a visszamaradt tumor nagysága meghaladta a 1 cm-t. Tumormegkisebítő műtét során a tumor jelentős része eltávolításra került. Amennyiben a műtéti feltárás során a tumoros folyamat irrezekábilisnak bizonyult, csak szövettani mintavétel történt. Az eltávolított tumor minden esetben hematoxin-eozin (H+E) festéssel részletes szövettani feldolgozásra került, amit a nőgyógyász-patológus szakvizsgálattal rendelkező egyik szerző értékelt (Cs.Zs.). A hagyományos (H+E) festés mellett a szövettani diagnózis pontosítása céljából néhány esetben kiegészítő festési eljárásokra (picrosirius, Van-Gieson, toluidinkék, PAS) vagy immunhisztokémiai vizsgálatra is sor került.

A tanulmányba ily módon 1993 és 2003 között 138 epitheliális petefészekrákos és 42 alacsony malignitású petefészek-daganatos beteget soroltunk be. Mindkét csoportban vizsgáltuk a betegek életkorát, a daganatstádium és a szövettan szerinti megoszlását, a szövettani differenciáltság mértékét (grading), az ascites jelenlétét vagy hiányát és az ascites mennyiségét. Nagy mennyiségűnek tekintettük az 1 liternél több ascitest. Vizsgáltuk a különböző malignitású petefészek-daganatos megbetegedésekre jellemző tüneteket. Tanulmányoztuk az elvégzett műtét típusát, annak optimális vagy szuboptimális voltát, valamint a reziduális tumor nagyságát. Vizsgáltuk a betegek túlélését, valamint a fenti prognosztikai faktorok szerepét a túlélésben. A fiatal, alacsony malignitású petefészek-daganatos betegeknél vizsgáltuk a szervmegtartó műtét lehetőségét és a műtétet követően sikeresen kiviselt terhességek arányát. Betegkövetési lapot szerkesztettünk a fenti adatok összegzése céljából.

2002. január 1-jétől a fenti vizsgálatokat kiegészítettük a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásügyi Bizottságának engedélye alapján 33, különböző malignitású petefészek-daganatos beteg tumorában, szérumában és ascitesfolyadékában az MMP-2/9-aktivitás és fibronektinkoncentráció vizsgálatával. Az eltávolított petefészek-daganat egy részét, az ascitesfolyadék egy részét és a beteg szérumát a levételt követően haladéktalanul átszállítottuk a szomszédos I. Patológiai és Kísérletes Rákkutató Intézetbe, ahol az MMP-2/9-aktivitás kimutatása és kvantitatív meghatározása zselatin-zimogram technikával történt, amint azt már korábban ismertettük (21). Az enzimaktivitás egysége in-

tegrált OD/10 mg protein volt. A fibronektin kimutatása Western-blot segítségével történt, amint azt már korábban ismertettük (3). A CA-125 meghatározását ABBOTT CA 125 kittel végeztük.

Statistikai módszerek

Az átlagok, azok statisztikai hibája, valamint a minimális és maximális érték meghatározását elsősorban a folytonos változók vizsgálatára alkalmaztuk. A túlélést a műtét napjától számítottuk. A túléléssel kapcsolatos információt részben a klinikai adatbázisból, részben a Népeségnyilvántartó Intézet adatállományából kaptuk. A különböző prognosztikai faktoroknak a túlélést meghatározó szerepét Cox-féle regressziós analízissel vizsgáltuk. Két adatcsoport összehasonlítását t-próbával, több változó esetén ANOVA-program segítségével vizsgáltuk. Statisztikailag akkor tekintettük szignifikánsnak a különbséget, ha a p érték kisebb volt, mint 0,05.

Eredmények

A 180, különböző malignitású ováriumdaganattal kezelt beteg prognosztikai faktorainak vizsgálata

A klinikánkon különböző malignitású petefészekdaganattal kezelt 180 beteg követésével kapcsolatban 175 (97,2%) betegről állt rendelkezésre adat. A 175 betegből tanulmányunk lezárásakor 89 (50,9%) volt életben és 86 (49,1%) halt meg. A 133 petefészekrákos betegből 51 (38,3%) volt életben

1. táblázat.
Petefészekrákos betegek
klinikai és patológiai
adatai (n = 133)

Prognosztikai faktorok		N (betegszám)	%
Mehalt betegek		82	61,7
Petefészekrákban meghaltak		80	60,2
Stádium	I.	15	11,3
	II.	14	10,5
	III.	91	68,4
	IV.	13	9,8
Grade	Jól differenciált (G1)	10	7,5
	Mérsékelten differenciált (G2)	28	21,1
	Roszul differenciált (G3)	95	71,4
Szövettan	Serosus	100	75,2
	Mucinosus	10	7,5
	Endometrioid	16	12,0
	Világos-sejtes	5	3,8
	Kevert	2	1,5
Életkor	30 év alatt	2	1,5
	30-40 év között	4	3,1
	40-50 év között	24	18,1
	50-60 év között	39	29,3
	60-70 év között	38	28,5
	70 év felett	26	19,5
Műtét típusa	Optimális (reziduális tumor <1 cm)	75	56,4
	Szuboptimális (reziduális tumor >1 cm)	40	30,1
	Szövettani mintavétel	18	13,5
	Ascites mennyisége	Nincs	18
	Kévs (<1 liter)	58	43,6
	Nagy (> liter)	57	42,9

2. táblázat. A petefészekrák túlélését meghatározó prognosztikai faktorok többváltozós összehasonlítása (n = 97)

Prognosztikai faktorok		5 éves túlélés (%)	p-érték
Stádium	I.	73,3	Referencia
	II.	67,4	>0,05
	III.	22,7	<0,05
	IV.	0	<0,05
Grade	Jól differenciált (G1)	88,7	Referencia
	Mérsékelten differenciált (G2)	67,4	>0,05
	Roszzul differenciált (G3)	14,7	<0,05
Szövettan	Serosus	31,2	Referencia
	Mucinosus	38,1	>0,05
	Endometrioid	32,7	>0,05
	Világos-sejtes	50	>0,05
	Kevert	0	>0,05
Életkor	>60 év alatt	39,2	Referencia
	60 év felett	20,4	<0,05
Műtét típusa	Optimális (reziduális tumor <1 cm)	44,3	Referencia
	Szuboptimális (reziduális tumor >1 cm)	4,4	<0,05
	Szövetteni mintavétel	0	<0,05
Ascites mennyisége	Nincs	76,7	Referencia
	Kevés (<1 liter)	42,1	<0,05
	Nagy (>1 liter)	4,5	<0,05

3. táblázat. Különböző hisztológiai eredetű ováriumdaganatok vizsgálata (n = 33)

Kliniko-patológiai paraméter		N (betegszám)
Normális ovárium		5
Benignus ováriumtumorkok		5
LMP ováriumtumorkok		5
Epitheliális petefészekrák		17
Sex-cord stroma ováriumtumorkok		4
Csírasejtes ováriumtumorkok		2
CA-125-szint (U/ml)	Benignus ováriumtumorkok	27,2±16,7
	LMP ováriumtumorkok	66,1±42,5
	Epitheliális ováriumtumorkok	1600±1434
Életkor (medián; petefészekrák)		60,5 (43-94)
	≤60	9
	>60	8
Petefészekrák szövettana	Serosus	15
	Mucinosus	1
	Endometrioid	1
Szövetteni differenciáltság (grading)	G1-2	3
	G3	14
Petefészekrák stádiuma (FIGO)	Korai (I-II)	3
	Előrehaladott (III)	13
	Disszeminált (IV)	1
Ascites (petefészekrák)	Korai stádium	0/3
	Előrehaladott stádium	14/14
Reziduális tumor nagysága (petefészekrák)	<1 cm	12
	>1 cm	5
Követés (medián 24,5 hónap)	Recidíva	8
	Recidívamentes	9

és 82 (61,7%) halt meg. A 82 betegből 80 (97,5%) esetében a petefészekrák volt a halál oka (1. táblázat). A 42 alacsony malignitású petefészek-daganatos betegből 38 (90,4%) életben volt a tanulmány lezárásakor, 4 (9,6%) beteg halt meg, közülük 3 beteg halálát okozta a petefészek-daganat. A 133 petefészekrákos betegből 97 beteget tudunk legalább 5 éven keresztül követni, közülük a tanulmány lezárásáig 67 (69,1%) halt meg és 30 (30,9%) volt életben. Az 5 éves túlélési adatokba csak azokat a betegeket vettük be, akiknek a műtete az adatgyűjtést megelőzően legalább 5 évvel korábban történt. A 42 alacsony malignitású petefészek-daganatos betegből 30 beteget tudunk legalább 5 éven keresztül követni. Közülük 3 beteget veszítettünk el, így az alacsony malignitású petefészek-daganatos betegek 5 éves túlélése 90% volt. A jelenleg ismert prognosztikai faktorok közül vizsgáltuk az életkor, a stádium, a szövettani típus és differenciáltság, a reziduális tumor nagysága és ezzel összefüggésben az alkalmazott műtét típusának szerepét, valamint az ascites jelenlétét vagy hiányát, illetve annak mennyiségét.

Életkor: A petefészekrákos betegek átlagéletkora 59,1 év (a legfiatalabb 19, a legidősebb 94 éves), az alacsony malignitású petefészek-daganatos betegeké 48,1 év (a legfiatalabb 15, a legidősebb 78 éves) volt. A megbetegedések száma az életkor emelkedésével növekedett, a legtöbb petefészekrákos beteget 50 és 60 év között, a legtöbb alacsony malignitású petefészek-daganatos megbetegedést 40 és 50 év között találtuk (1. táblázat).

Tünetek: Specifikus, petefészek-daganatra jellemző tünetet nem találtunk.

Stádium: A petefészekrák a felismeréskor 78,2%-ban előrehaladott III-IV. stádiumban volt (1. táblázat). A korai stádiumú esetek arányosan oszlottak meg az I (11,3%) és a II. stádiumú (10,5%) folyamatok között.

Az alacsony malignitású petefészek-daganatok 88%-a (37 beteg) I. stádiumú volt, döntő részük (78%) I/A stádiumú. Az I/C stádiumban felismert LMP-s betegek száma 8 (22%) volt. Az alacsony malignitású petefészek-daganatos betegek 12%-a (5 beteg) előrehaladott stádiumú volt, ők valamennyien III/A stádiumúak voltak.

Hisztológia: A petefészekrákok többsége (75,2%-a) serosus és rosszul differenciált, anaplasticus (71,4%) tumornak bizonyult a szövettani vizsgálat alapján (1. táblázat). Az alacsony malignitású petefészek-daganatok 64,3%-a (27 beteg) serosus, 35,7%-a (15 beteg) pedig mucinosus daganat volt.

Petefészekrák esetén a műtét típusa, a reziduális tumor nagysága: Az elvégzett műtét típusa szerint a petefészekrákos betegek 56,4%-ában (75 beteg) optimális műtétet végeztünk, makroszkópos reziduális tumort nem hagyva vissza, 30,1%-ban (40 beteg) szuboptimális műtétet végeztünk, míg a betegek 13,5%-ában (18 beteg) első műtétként csak szövettani mintavételre nyílt lehetőség (1. táblázat).

Ascites jelenléte, mennyisége: A petefészekrákos betegek 86,5%-ában (115 beteg) észleltünk ascitist, ennek mennyisége általában korrelált a folyamat kiterjedésével (1. táblázat). Az ascitist nagy mennyiségűnek minősítettük, ha annak térfogata meghaladta az 1 litert.

Alacsony malignitású petefészek-daganat esetén a műtét típusa, szervmegtartó műtét lehetősége és azal szerzett tapasztalataink: Negyven évnél idősebb betegekben hasi méheltávolítást végeztünk a függelékek és a cseplesz eltávolításával. A 42 alacsony malignitású petefészek-daganatos betegekből a műtétkor 13 volt 40 évesnél fiatalabb. Annál a 3 betegnél, akik reproduktív terveiket lezárták, hasi méheltávolítást végeztünk a függelékek és a cseplesz eltávolításával együtt. Annál a 10 betegnél, akik még szerettek volna terhességet vállalni, az érintett oldali függelék eltávolítását végeztük, a cseplesz eltávolításával együtt. Közülük a nyomon követés időszaka alatt öten sikeres terhességet viseltek ki, és élő egészséges újszülötteknek adtak életet.

Többváltozós összehasonlítás Cox-féle regressziós analízissel

A többváltozós összehasonlításban az előrehaladott III-IV. stádium, a differenciálatlan, grade 3 tumor, az ascites jelenléte, illetve különösen annak 1 liternél nagyobb mennyisége, a 60 év feletti életkor és az 1 cm-nél nagyobb reziduális tumor kedvezőtlen prognosztikai faktornak bizonyult, a szövettani altípus azonban nem (2. táblázat).

Különböző malignitású ováriumdaganatos betegek MMP-2/9- és FN-expressziójának vizsgálata

Harminchárom, különböző malignitású petefészek-daganat, valamint 5 normális szerkezetű ovárium esetében meghatároztuk a tumor (illetve ováriumszövet), a szérum és ascites MMP-2/9-aktivitását és FN-koncentrációját. A 33 ováriumtumor többsége (81,8%) hámeredetű volt (3. táblázat). Az epitheliális ováriumdaganatok közül 17 primer petefészekrák, 5 benignus ováriumdaganat (cystadenoma), 5 alacsony malignitású ováriumdaganat volt a hisztológiai feldolgozás alapján (3. táblázat). Valamennyi (4) sex-cord stroma tumor alacsony dignitású, jóindulatú thecomának bizonyult, a 2 csírasejtes daganat közül az egyik magas malignitású, éretlen grade 2 teratomának, a másik dysgerminomának igazolódott a szövettani feldolgozás alapján.

Az MMP-2/9-aktivitás és a hisztológia, ill. a daganat dignitása között nem volt összefüggés, úgy az MMP-9-, mint az MMP-2-aktivitás hasonló volt petefészekrákban, mint benignus ováriumdaganatokban (4-5-6. táblázat). Hasonló módon, jóllehet a FN-koncentráció petefészekrákban jelentősen emelkedett volt, ez nem érte el a statisztikailag szignifikáns különbséget (6. táblázat).

Ugyanakkor a követési idő (medián: 24,5 hónap) alatt recidivált petefészekrákok fibronectin-koncentrációja és MMP-9-aktivitása szignifikán-

4. táblázat. MMP-2-aktivitás a szérumban, ascitesfolyadékban és az ováriumtumorban

Hisztológia	Szérum OD/10 µg protein±SD		Ascitesfolyadék OD/10 µg protein±SD		Ováriumtumor OD/10 µg protein±SD	
	72 kD	62 kD	72 kD	62 kD	72 kD	62 kD
NO n=5	0,99±1,91	0	–	–	0,23±0,11	0
BOT n=5	0,68±0,77	0	2,09±2,01	0	0,27±2,75	0,23±0,33
LMP n=5	0,15±0,11	0	0,31±0,09	0	2,53±3,58	0,46±0,58
EOC n=17	0,73±0,92	0	–	–	1,49±0,82	0
Csírasejtes ovárium- tumor n=2	0	0	–	–	1,49±0,82	0
SCST n=4	0,42±0,55	0	2,27±2,58	0	1,15±0,82	0,03±0,07

72 kD = MMP-2 proenzim formája, 62 kD = MMP-2 aktivált formája, NO = normális szerkezetű ovárium, BOT = benignus ováriumtumor, LMP = low malignant potential tumor (alacsony malignitású), EOC = epitheliális ováriumcarcinoma, SCST = sex-cord stroma tumor

5. táblázat. MMP-9-aktivitás a szérumban, ascitesfolyadékban és az ováriumtumorban

Hisztológia	Szérum OD/10 µg protein±SD		Ascitesfolyadék OD/10 µg protein±SD		Ováriumtumor OD/10 µg protein±SD	
	92 kD	82 kD	92 kD	82 kD	92 kD	82 kD
NO n=5	1,93±1,12	0	–	–	0,13±0,27	0
BOT n=5	4,58±2,91	0	2,43±3,38	0,63±1,09	3,73±3,43	0,52±0,45
LMP n=5	4,56±2,81	0,18±0,11	1,08±0,55	0	1,99±1,33	0,93±0,77
EOC n=17	3,56±3,03	0,01±0,04	2,65±3,46	0,39±1,05	4,24±4,31	0,54±0,98
Csírasejtes ovárium- tumor n=2	0,99±0,64	0	–	–	5,05±4,63	0,15±0,21
SCST n=4	2,69±2,01	0	0,05±0,07	0	7,56±12,18	0,48±0,97

92 kD = MMP-9 proenzim formája, 82 kD = MMP-9 aktivált formája, NO = normális szerkezetű ovárium, BOT = benignus ováriumtumor, LMP = low malignant potential tumor, EOC = epitheliális ováriumcarcinoma, SCST = sex-cord stroma tumor

6. táblázat. Fibronectinkoncentráció a szérumban, ascitesfolyadékban és az ováriumtumorban

Hisztológia	Szérum OD/10 µg protein±SD		Ascitesfolyadék OD/10 µg protein±SD		Ováriumtumor OD/10 µg protein±SD	
	92 kD	82 kD	92 kD	82 kD	92 kD	82 kD
NO n=5	3,69±0,25	–	–	–	1,74±0,75	–
BO n=5	5,03±1,51	–	1,74±1,78	–	1,41±1,03	–
LMP n=5	4,56±1,97	–	5,05±0,36	–	2,53±1,39	–
EOC n=17	4,29±2,27	–	5,38±3,89	–	4,15±3,89	–
Csírasejtes ovárium- tumor n=2	3,02±1,38	–	–	–	0,79±0,06	–
SCST n=4	3,04±1,71	–	3,19±2,81	–	1,51±1,39	–

NO = normális szerkezetű ovárium, BOT = benignus ováriumtumor, LMP = low malignant potential tumor, EOC = epitheliális ováriumcarcinoma, SCST = sex-cord stroma tumor

san nagyobb volt, mint a követési idő alatt kiújulást nem mutató petefészekrákoké (7. táblázat).

Megbeszélés

A klinikánkon alacsony malignitású petefészekdaganattal kezelt betegek 5 éves túlélése megegyezik a 25. FIGO-jelentésben szereplő túléléssel (90,0% vs. 91,4%). A petefészekrákos betegeink 5 éves túlélése ugyanakkor alacsonyabb a jelentésben szereplő túlélésnél (30,9% vs. 46,4%). Elemezve a két felmérésben szereplő betegek túlélésében jelentkező különbség okait, legfontosabbnak az előrehaladott, III-IV. stádiumú petefészekrákos betegek eltérő gyógyulási arányát tarthatjuk. A klinikánkon kezelt korai, I. stádiumú betegek 5 éves túlélése 73,3%, a II. stádiumú betegek pedig 67,4% volt, ami gyakorlatilag megegyezik a FIGO-jelentés I. stádiumú petefészekrákos betegeinek 77,4%-os, valamint a II. stádiumú betegek 66,3%-os túlélésével (1). Ugyanakkor a klinikánkon kezelt III. stádiumú petefészekrákos betegek 5 éves túlélése (közülük 60 beteget tudunk követni legalább 5 éven át) 22,7% volt. A klinikánkon kezelt IV. stádiumú petefészekrákos betegek között senki nem volt 5 évig életben, közöttük a leg hosszabb túlélés 33 hónap, az átlagos túlélés 12 hónap volt. A 25. FIGO-jelentésben a III stádiumú petefészekrákos betegek 5 éves túlélése 39,6%, a IV. stádiumú betegeké 13,4% volt (1).

Ugyanakkor szintén a közelmúltban jelent meg 1994-96 között kezelt 1051 kaliforniai petefészekrákos beteg túlélését és az azt meghatározó prognosztikai faktorokat elemző tanulmány (14), amelyben az 5 éves túlélés 33% volt, amely szinte azonos a saját kezelési eredményünkkel (30,9%). A vizsgálatban egy Magyarországhoz hasonló populációjú, 10,5 millió lakosú észak-kaliforniai régió összes petefészekrákos betegének a túlélését tanulmányozták, akiket 1994. január 1. és 1996. december 31. között vettek nyilvántartásba, és legalább 5 éven keresztül követni tudtak (14). Az előrehaladott, III-IV. stádiumú petefé-

szekrákos betegek aránya a FIGO-felmérésben 55%, a kaliforniai vizsgálatban 74,3%, klinikánk beteganyagában 78,9% volt, ami magyarázata lehet a magyar és a kaliforniai petefészekrákos betegek hasonló gyógyulási arányának (14-15).

A vizsgált prognosztikai faktorok közül az 5 éves túléléssel mindhárom tanulmányban szignifikáns összefüggést mutatott a stádium, az életkor, az elvégzett műtét optimális vagy szuboptimális volta, illetve ezzel szoros összefüggésben a reziduális tumor mennyisége (1, 14).

A petefészekrák szövettani típusa tanulmányunkban nem bizonyult prognosztikai faktornak, szemben a FIGO-jelentés és a kaliforniai tanulmány adataival (1, 14). Mind a FIGO-jelentésben, mind a kaliforniai vizsgálatban a betegek többségét képező serosus volt hisztológiai szempontból a legrosszabb prognózisú daganat, a mucinosus és az endometrioid pedig a legjobb prognózisúknak bizonyult (1, 14). Ugyanakkor a 25. FIGO-jelentésben mind a mucinosus, mind az endometrioid típus sokkal gyakrabban fordult elő korai I-II stádiumban (1). Ez pedig arra utalhat, hogy a hisztológiai altípus nem önálló prognosztikai faktor.

A szövettani differenciáltság, a grading csak az anaplasticus (G3) petefészekrákok esetében bizonyult kedvezőtlen prognosztikai faktornak, a jól differenciált (G1) és a mérsékelten differenciált (G2) petefészekrákos betegek túlélése között nem volt szignifikáns különbség.

Tanulmányunkban vizsgáltuk az ascites mennyiségét is. Korai stádiumú petefészekrákokban ritkán fordult elő ascites, ugyanakkor az 5 éves túlélés szignifikánsan csökkent, amennyiben az ascites már kialakult, s különösen kedvezőtlen prognosztikai faktornak bizonyult, ha mennyisége egy liternél nagyobb volt.

A különböző malignitású petefészekdaganatok egyik legjellemzőbb sajátossága a heterogenitás, amely az ováriumdaganatok rendkívül változatos biológiai viselkedését jelenti (2, 4). A kórlefolyás lehet teljesen ártalmatlan, amely az alacsony malignitású petefészekdaganatokra és a korai, totot át nem törő, ascitesképződéssel nem járó petefészekrákra jellemző (17). Ezzel szemben az előrehaladott, carcinosis peritoneit okozó anaplasticus petefészekrákok kórlefolyása sokszor rövid idő alatt, a műtéti és a gyógyszeres kezelés ellenére is fatális. Tekintettel arra, hogy a fentiekben vizsgált prognosztikai faktorok gyakran nem alkalmazhatóak a petefészekrák biológiai viselkedésének, kórlefolyásának a leírására, intenzív kutatások folynak további prognosztikai és prediktív faktorok keresésére, amelyek segítségével kiemelhetőek azok a betegek, akiknél a kezelés megkezdésekor agresszív kezelést kell alkalmazni.

Az utóbbi években egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a serosus epitheliális petefészekráknak kórlefolyását tekintve két jól elhatárolható szubtípusa lehet (8). Az egyik viszonylag jó prognózisú, hosszú ideig egyensúlyban lévő kórkép, szemben a másik, agresszíven viselkedő, nagyon gyorsan kiújuló formával (8). A petefészekrákok mikrokozmoszete jelentősen befolyásolja a tumorsejtek disszeminációját. A perito-

7. táblázat.
MMP-2-, MMP-9-
aktivitás és
fibronectinexpresszió
a recidiváló és
nem-recidiváló
petefészekrákokban

Minta	Molekuláris markerek	Nem recidiváló betegek (n=9) OD/10 µg protein±SD	Recidiváló betegek (n=8) OD/10 µg protein±SD
Szérum	MMP-2 72 kD	1,06±1,07	0,16±0,16*
	MMP-2 62 kD	0	0
	MMP-9 92 kD	2,78±2,61	5,10±3,73
	MMP-9 82 kD	0	0
	Fibronectin	4,34±2,35	4,55±2,45
Ascitesfolyadék	MMP-2 72 kD	2,10±2,60	0,87±0,33
	MMP-2 62 kD	0	0,04±0,09
	MMP-9 92 kD	2,28±2,53	3,19±4,64
	MMP-9 82 kD	0,14±0,38	0,75±1,55*
	Fibronectin	4,92±3,53	5,99±4,61
Ováriumtumor	MMP-2 72 kD	1,41±2,09	0,89±0,69
	MMP-2 62 kD	0,15±0,35	0,51±0,92
	MMP-9 92 kD	1,52±1,63	5,35±3,66*
	MMP-9 82 kD	0	1,11±1,27*
	Fibronectin	1,87±2,21	6,92±3,64*

*p<0,05

neális szövetből kiáramló fibronectin a tumorsejtek MMP-9-termelését és feltehetően ezzel összefüggésben invazív növekedését indukálja (18, 20). Ez a megfigyelés indította az MMP és a fibronectin egyidejű vizsgálatára a különböző malignitású petefészekdaganatokban. Tanulmányunkban ezért összehasonlítottuk az MMP-2 és az MMP-9 aktivitását, valamint a fibronectinkoncentrációt a recidiváló és a követési idő alatt recidiváló nem mutató petefészekrákos betegek szérumban, ascitesfolyadékában és tumorában.

Számos tumorról kapcsolatosan jelentek meg olyan közlemények, amelyek az MMP-k magas aktivitása és a tumorok invazivitása, valamint metasztatizáló hajlama közötti szoros összefüggésre mutattak rá (5, 13). Petefészekrákban a magas MMP-9- és MMP-2-aktivitás kapcsolatba hozható a daganat progressziójával (6, 9, 10, 12, 19). Lengyel és munkatársai tanulmányukban benignus ováriumdaganatban sem MMP-2-, sem MMP-9-aktivitást nem észleltek (10).

Tanulmányunkban normális szöveti szerkezetű petefészekben nem észleltünk aktivált MMP-2, és aktivált MMP-9-aktivitást, ugyanakkor más vizsgálatokhoz hasonlóan benignus petefészekdaganatokban is ki tudtunk mutatni aktivált MMP-2- és aktivált MMP-9-aktivitást (9).

Lengyel és munkatársai vizsgálatukban 84 előrehaladott petefészekrákos és 19 benignus petefészekdaganatos betegben vizsgálták az MMP-2- és az MMP-9-aktivitást, és azt találták, hogy sem az aktivált MMP-2 (62 kDa), sem az aktivált MMP-9 (82 kDa) aktivitása nem bizonyult prognosztikai faktornak, ugyanakkor a pro-MMP-9 (92 kDa) aktivitása igen (10). Ugyanakkor Lengyel tanulmányában az optimálisan operált petefészekrákos betegek az összes beteg 50%-át képezték, saját beteganyagunkban azonban az optimálisan operált betegek aránya magasabb volt.

Jóllehet szolid tumoros (prosztata-, gyomorrák) betegek szérumban is kimutattak fokozott MMP-aktivitást (5), vizsgálatunkban a szérumban MMP-2/9-aktivitása és a különböző ováriumdaganatok dignitása, valamint a kórlefolyás között nem volt összefüggés.

Tanulmányunkban az MMP-2/9-aktivitás, a fibronectinkoncentráció és a hisztológia között nem volt összefüggés, ugyanakkor a követési idő (medián: 24,5 hónap) alatt recidiváló petefészekrákos fibronectinkoncentrációja és MMP-9-aktivitása szignifikánsan nagyobb volt, mint a követési idő alatt kiújulás nem mutató petefészekrákoké.

Adataink azt támasztják alá, hogy az epitheliális petefészekrák agresszív, gyorsan recidiváló szubtypusának meghatározásában a jelenleg ismert prognosztikai faktorok csak korlátozottan alkalmasak, és a petefészekrákban kimutatható magas MMP-9-aktivitás és FN-expresszió kedvezőtlen, agresszív kórlefolyást valószínűsít.

Rövidítések:

FIGO = Nemzetközi Szülész-Nőgyógyász Társaság, MMP = matrix metalloproteinázok, FN = fibronectin, LMP = low malignant potential, ECM = extracellularis matrix, SCST = sex-cord-

stroma tumor, BOT = benignus ováriumtumor, EOC = epitheliális ováriumcarcinoma

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak Dr. Jeney András egyetemi tanárnak a vizsgálatok szakmai irányításáért.

Irodalom

- 25th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Vol. 83(Suppl 1):138-141, 2003
- Auersperg N, Edelson MI, Mok SC, et al. The biology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 25:281-304,1998
- Babo I, Bocsi J, Jeney A. The site dependent growth characteristics of a human xenotransplanted basaloid squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 125:35-41, 1999
- Bjorge T, Engeland A, Sundfor K, et al. Prognosis of 2,800 patients with epithelial ovarian cancer diagnosed during 1975-94 and treated at the Norwegian Radium Hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 77:777-781, 1998
- Cox G, O'Byrne KJ. Matrix metalloproteinases and cancer. *Anticancer Res* 21:4207-4220, 2001
- Furuya M, Ishikura H, Kawarada Y, et al. Expression of matrix metalloproteinases and related tissue inhibitors in the cyst fluids of ovarian mucinous neoplasms. *Gynecol Oncol* 78:106-112, 2000
- Gatta G, Lasota MB, Verdecchia A. Survival of European women with gynecological tumours, during the period 1978-1989. *Eur J Cancer* 34:2218-2225, 1998
- Lassus H, Leminem A, Lundin J, et al. Distinct subtypes of serous ovarian carcinoma identified by p53 determination. *Gynecol Oncol* 91:504-512, 2003
- Huang LW, Garrett AP, Bell DA, et al. Differential expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 protein and mRNA in epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 77:369-376, 2000
- Lengyel E, Schmalfeldt B, Konik E, et al. Expression of latent matrix metalloproteinase-9 predicts survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 82:291-298, 2001
- McGuire V, Jessor CA, Whittemore AS. Survival among U.S. women with invasive epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 84:399-403, 2002
- Moser TL. Secretion of extracellular matrix-degrading proteinase is increased in epithelial ovarian carcinoma. *Int J Cancer* 56:552-559, 1994
- Nelson AR. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 18:1135-1149, 2000
- O'Malley C, Cress R, Campleman S, et al. Survival of Californian women with epithelial ovarian cancer, 1994-96: a population-based study. *Gynecol Oncol* 91:608-615, 2003
- Oriel KA, Hartenbach EM, Remington PL. Trends in United States ovarian cancer mortality, 1979-1995. *Obstet Gynecol* 93:30-33, 1999
- Otto Sz, Kásler M. Rákmortalitás és -incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. *Magyar Onkológia* 46:111-117, 2002
- Papp Z. A női nemi szervek jó- és rosszindulatú daganatai (15. fejezet). In: Papp Z A szülészet-nőgyógyászat tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1999, pp 773-776
- Shibata K, Kikkawa F, Nawa A, et al. Fibronectin secretion from human peritoneal tissues induces Mr 92,000 type IV collagenase expression and invasion in ovarian cancer cell lines. *Cancer Res* 23:5416-5420, 1997
- Stack MS, Ellerbroek SM, Fishman DA. The role of proteolytic enzymes in the pathology of epithelial ovarian carcinoma. *Int J Oncol* 12:569-576,1999
- Thant AA, Nawa A, Kikkawa F, et al. Fibronectin activates MMP-9 secretion via the MEK1-MAPK and the PI3K-Akt pathways in ovarian cancer cells. *Clin Exp Metast* 18:423-428, 2000
- Timár F, Botyánszky J, Süli-Vargha H, et al. The antiproliferative action of a melphalan hexapeptide with collagenase cleavable site. *Cancer Chemother Pharmacol* 41:292-298, 1998
- Villa A, Parazzini F, Acerboni S. Survival and prognostic factors of early ovarian cancer. *Br J Cancer* 77:123-124, 1998