

A petefészek áttéti tumorai, a szövettani diagnosztika problémái

Tamás Judit, Vereczkey Ildikó, Tóth Erika

Országos Onkológiai Intézet, Daganatpatológiai Központ, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest

A petefészek az egyik leggyakoribb helye az áttétképződésnek, a rosszindulatú daganatainak 3–40%-a metasztatikus eredetű. A primer tumor leggyakrabban – az esetek egyharmadában – vastagbél-kiindulású, azonban a gyomor-, az emlő- és az endometriumtumorkok is gyakran adnak áttétet a petefészekbe. Az áttéti tumorok mind klinikai, mind szöveti megjelenésükben petefészek-kiindulású tumort utánozhatnak. Elkülönítésük a beteg onkológiai kezelése szempontjából döntő fontosságú. Azonban a diagnózis felállítása különösen nehéz lehet, amikor az áttéti folyamat hamarabb kerül felismerésre, mint a primer tumor. A petefészek-elváltozásoknál gyakran indokolt intraoperatív fagyasztásos vizsgálatok során is komoly diagnosztikus kihívást jelenthet a primer vagy szekunder jelleg megítélése. Munkánkban 152, intézetünkben 2000 és 2014 között másodlagos petefészektumorként diagnosztizált esetet tekintettünk át. Legtöbbször, 58 esetben vastagbél-kiindulást igazoltunk, amit az emlő (33 eset), az endometrium (30 eset) és a gyomor (13 eset) tumorai követtek. Az áttéti jelleg megítélése a mucinosus és endometrioid tumorok esetén bizonyult a legnehezebbnek. A vastagbél- és gyomortumorok áttétei benignus vagy borderline cystadenoma morfológiáját is utánozhatták, ilyenkor a dignitás megítélése is problémát jelentett. Ezekben az esetekben a klinikai adatok ismerete és az immunfenotípus vizsgálata döntő fontosságú volt. Munkánk során ezen áttéti tumorok diagnosztikus nehézségeit foglaljuk össze, kitérve az intraoperatív fagyasztásos vizsgálatok nehézségeire is. Magyar Onkológia 59:205–213, 2015

Kulcsszavak: petefészek, áttét

The ovary is a common site of metastases. Secondary tumors account for 3–40% of all ovarian malignancies. Most ovarian metastases arise from the colon, although tumors of the breast, stomach and endometrium are also common places of origin. Clinical and histological features of metastatic tumors frequently mimic primary ovarian malignancies, causing serious diagnostic problems for the surgical pathologist. However, differentiation between primary ovarian cancer and ovarian metastasis is important in order to prevent inappropriate management and suboptimal treatment. The distinction between primary and secondary ovarian malignancies is especially difficult in cases when the metastasis is diagnosed before the primary tumor. Frozen section is widely used in the intra-operative assessment of patients with ovarian tumors but it can be very difficult to distinguish certain types of primary ovarian tumors and metastases from other sites. We examined 152 cases of secondary ovarian neoplasm diagnosed at the National Institute of Oncology, Hungary from 2000 to 2014. Colorectal cancer was the most common primary tumor (58 cases), followed by breast (33 cases), endometrium (30 cases) and stomach cancer (13 cases). The differential diagnosis proved the most difficult in cases when endometrioid and mucinous tumors were presented in the ovaries. Metastases of colorectal and gastric adenocarcinomas may simulate benign or borderline cystadenomas too. In these cases the knowledge of the patient's history and immunohistochemical stains were helpful. In our study we discuss the diagnostic challenge of distinguishing these secondary ovarian tumors from primary ovarian neoplasms and the limits of the intraoperative frozen sections.

Tamás J, Vereczkey I, Tóth E. Metastatic tumors of the ovary. Hungarian Oncology 59:205–213, 2015

Keywords: ovary, metastasis

Levelezési cím: Dr. Tamás Judit, Országos Onkológiai Intézet,
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9. Tel.: 06-1-224-8600/2370, e-mail: tamas.judit86@freemail.hu

Közlésre érkezett: 2015. február 16. • Elfogadva: 2015. április 1.

BEVEZETÉS

A női genitális traktusban áttéti tumorról leggyakrabban a petefészekben találkozhatunk (1). Az áttétképzés mechanizmusa egyelőre pontosan nem ismert: retrográd lymphogen, illetve haematogen úton való terjedés mellett a peritonealis szóródás valószínűsíthető (2).

A petefészek áttéti daganatainak irodalma 1896-ig nyúlik vissza, amikor Friedrich Ernst Krukenberg – német patológus, nőgyógyász – 6 esetben, addig ismeretlen morfológiájú petefészek-tumorról számolt be. Ennek mikroszkópos megjelenésére az ovarialis stroma sarcomatoid proliferációja volt jellemző, melyet mucintermelő, pecsétgyűrű alakú epithelialis sejtek infiltráltak. Az új entitást petefészekkiindulású tumornak gondolta, és „fibrosarcoma ovarii mucocellulare carcinomatodes” névvel illette. 1902-re az addig közölt esetek alapján nyilvánvalóvá vált, hogy a Krukenberg által leírt tumor a petefészek áttéti tumora, és a primer tumor lokalizációjának a gastrointestinalis traktust tartották. A későbbi évek során azonban bebizonyosodott, hogy az áttétet adó tumor bármely szervből kiindulhat (3).

Az irodalmi adatok alapján leggyakrabban (37–45%) vastagbél-kiindulású tumorok adnak áttétet a petefészekbe, de gyakori áttétképző tumornak számítanak a gyomor, az emlő, az endometrium, a cervix, a hasnyálmirigy és a féléregnyúlvány tumorai is (1, 4).

A petefészek másodlagos tumorainak az összes malignus tumorhoz viszonyított aránya országoként igen eltérő, melynek hátterében a petefészekbe gyakran áttétet adó daganatok országokénti eltérő incidenciája áll. Az ázsiai országokban – ahol a gyomorrák incidenciája kiemelkedően magas – ez az arány a 40%-ot is eléri, szemben az afrikai országokban jellemző 3%-kal (5, 6).

A petefészek áttéti tumorai mind klinikai jellemzőikben, mind szöveti megjelenésükben petefészekkiindulású daganatokat utánozhatnak (5). Az esetek 17–38%-ában a primer tumor ismeretlen a petefészekáttét diagnózisa időpontjában, ami még inkább megnehezíti a petefészek-tumor elsődleges vagy másodlagos jellegének eldöntését. Elkülönítésük nagyon fontos, mivel a primer és az áttéti tumorok eltérő onkológiai kezelést igényelnek (7–9).

A szövettani diagnosztikában főként a mucinosus és az endometrioid morfológiájú tumorok esetén okoz gondot a primer vagy áttéti jelleg megítélése. Egyes másodlagos tumorok benignus vagy borderline morfológiát is utánozhatnak, ezekben az esetekben a dignitás megítélése is kihívást jelenthet a patológus számára (9). A helyes szövettani diagnózis felállítását a beteg kórelőzményének, a részletes klinikai adatoknak az ismerete, illetve immunhisztokémiai reakciók elvégzése segítheti (10).

Az intraoperatív fagyasztásos vizsgálat is csak korlátozott diagnosztikus értékkel rendelkezik a petefészek primer és áttéti tumorainak elkülönítésében (11).

Munkánk során az Országos Onkológiai Intézet 2000 és 2014 közötti beteganyagát áttekintve összegyűjtöttük a petefészek áttéti tumoraként diagnosztizált eseteket. Vizsgáltuk előfordulási gyakoriságukat, az áttétet adó tumorok megoszlását, makroszkópos jellemzőiket. Összefoglaljuk a leginkább diagnosztikus nehézséget jelentett áttéti tumorok hisztológiai és immunhisztokémiai jellemzőit, az intraoperatív fagyasztásos vizsgálatok eredményességére vonatkozó, illetve a túlélési idő vizsgálata során nyert tapasztalatainkat.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Összegyűjtöttük az Országos Onkológiai Intézetben 2000 és 2014 között diagnosztizált rosszindulatú petefészek-daganatokat. Vizsgáltuk, hogy ezek közül hány esetben diagnosztizáltunk áttéti tumort a petefészekben.

Fénymikroszkópos vizsgálatra alkalmas, hematoxilin-eozinnal (HE) festett metszeteket rutineljárással készítettünk. A műtéti anyagokat 24 órán át 8%-os formalinban fixáltuk, majd részletes indítás után (1 blokk/cm, a legnagyobb átmérőnek megfelelően mérve) paraffinos beágyazást követően, 5 µm vastag metszeteket hematoxilin-eozinnal festettünk meg. A konzíliumi vizsgálatra küldött paraffinos blokkokból hasonló eljárással készítettünk metszeteket.

Ventana BenchMark Ultra festőautomatával történt az immunhisztokémiai vizsgálat. Az alábbi immunhisztokémiai markereket alkalmaztuk a primer és áttéti tumorok elkülönítésére: citokeratin 7 (DAKO, OVTL klón, 1:200 hígítás), citokeratin 20 (DAKO, Ks20,8 klón, 1:50 hígítás), CDX2 (BioGenex, CDX2 8x klón, RTU (ready to use)), laminin (DAKO, 4C7 klón, 1:5 hígítás), ösztrogénreceptor (Ventana, SP1 klón, RTU), progesteronreceptor (Ventana, 1E2 klón, RTU). A detektálás a citokeratin 7 és citokeratin 20 esetében Ventana gyártmányú ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit-tel, a többi reagens esetében Ventana gyártmányú ultraView Universal DAB Detection Kit-tel történt.

A betegek klinikai adatait a Medworks adatbázisból gyűjtöttük ki. A túlélési idő vizsgálata a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján történt.

EREDMÉNYEK

Klinikum

2000 és 2014 között – a WHO-klasszifikáció kritériumai alapján – 973 esetben diagnosztizált rosszindulatú petefészek-daganat közül 152 esetben (15,6%) áttéti tumor

diagnózisa születt. Az intézetünkben operált esetek száma 124 volt, a konzíliumi vizsgálat céljából intézetünkbe küldött anyagban 28 esetet találtunk. További 20 esetben a szöveti kép és az immunfenotípus alapján felmerült az áttéti tumor lehetősége, de a primer tumor keresésére irányuló vizsgálatok vagy nem igazolták azt, vagy a beteg kivizsgálása más intézetben történt, így erre vonatkozó adat nem áll rendelkezésünkre. Ezt a 20 esetet nem vettük be a vizsgálatunkba. A betegek átlagéletkora a petefészekáttét diagnózisának időpontjában 55 év volt (a legfiatalabb 22 éves, a legidősebb 81 éves).

A primer tumor kiindulási hely szerinti megoszlása, illetve a petefészekáttét és a primer tumor diagnózisának időpontja szerinti csoportosítás az 1. táblázatban látható. Egy konzíliumi anyag esetében nem áll rendelkezésünkre adat arra vonatkozóan, hogy ismert volt-e a primer tumor a petefészekáttét diagnózisa időpontjában.

Az áttétet adó tumor leggyakrabban (38,2%) vastagbél-kiindulású volt, ezt követték az emlő (21,7%), az endometrium (19,7%) és a gyomor (8,6%) tumorai. Melanoma malignum (2%), méhnyaktumor (2%) és hasnyálmirigy-tumor (2%) áttétét 3-3 esetben igazoltuk. Lymphomás beszűrtség 2 esetben (1,3%) volt jelen. További egy-egy esetben (0,6%) epehólyag-, máj-, tüdő-, vékonybél-, vese-, méhtest-, illetve petevezető-kiindulású tumor adott áttétet a petefészekbe.

97 esetben (64%) a primer daganat és a petefészekáttét metakron előfordulását láttuk. A primer és áttéti tumor diagnózisa között eltelt idő az endometriumtumorok és áttéteik esetén volt a legrövidebb, 2 hónap. Ezzel szemben az emlőtumorok esetében ez az idő átlagosan 7 év volt (leghosszabb 40 év). 32 esetben (21%) a primer tumor nem volt ismert a petefészekáttét diagnosztizálásakor.

E csoporton belül 5 esetben (3 vastagbél-tumor, 1 endometriumtumor és 1 gyomortumor esetében) csak retrospektíven, a kórlefolyás alapján derült fény a korábban petefészek-kiindulású daganatnak véleményezett elváltozás metasztatikus jellegére. Ezekben az esetekben a korábbi szövettani diagnózis revidálására volt szükség.

1. táblázat. Az áttétet adó tumorok kiindulási hely szerinti megoszlása, illetve a petefészekáttét és a primer tumor diagnózisának időpontja szerinti csoportosításuk

Primer tumor lokalizációja	Esetszám (%)	Metakron tumor	Szinkron tumor	Áttét diagnózisa a primer tumor diagnózisa előtt/retrospektíven
Vastagbél	58 (38,2%)	35	17	6/3
Emlő	33 (21,7%)	25	0	7
Endometrium	30 (19,7%)	17	4	9/1
Gyomor	13 (8,6%)	9	0	4/1
Méhnyak	3 (2%)	3	0	0
Bőr (melanoma malignum)	3 (2%)	2	0	1
Hasnyálmirigy	3 (2%)	1	0	2
Nyirokszerv	2 (1,3%)	1	0	1
Epehólyag	1 (0,6%)	0	0	1
Tüdő	1 (0,6%)	1	0	0
Máj (NET)	1 (0,6%)	1	0	0
Vékonybél	1 (0,6%)	1	0	0
Vese	1 (0,6%)	0	0	1
Méhtest (leiomyosarcoma)	1 (0,6%)	1	0	0
Petevezető	1 (0,6%)	0	1	0
Összesen	152	97	22	32

Szinkron előfordulás 22 esetben (15%) volt jelen. Ez leggyakrabban a colorectalis adenocarcinomák petefészekáttéteire volt jellemző, amikor a primer tumort a hasi szervek műtét közbeni átvizsgálása során észlelték.

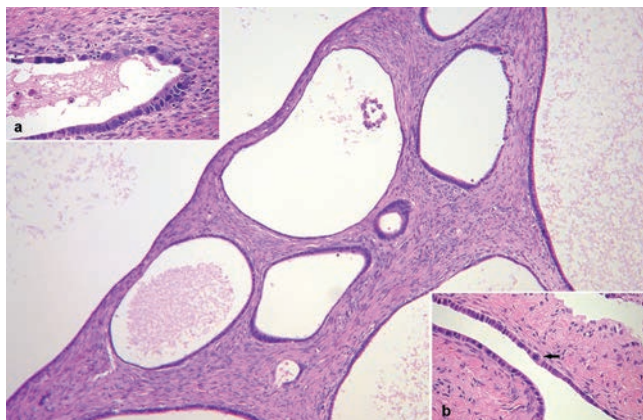
Makroszkópos jellemzők

Makroszkópos megjelenésükre – a petefészek elsődleges tumorai esetén szintén megfigyelhető – solid területeket is tartalmazó, nyákos bennékel kitöltött, többrekeszes, cysticus megjelenési forma mellett, a tömött, szürkésfehér, fibroadenomaszerű kép, illetve a nodularis mintázat volt jellemző. A serosai felszín többnyire sima volt, tumoros felrakódás ritkán látszott rajta. A tumorméret 1 és 30 cm között változott. Az áttéti tumorokra jellemzőnek tartott kétoldali petefészek-érintettség és 10 cm-nél kisebb tumorméret (9) általunk is a leggyakrabban látott (46 eset) megjelenési forma volt, melyet gyakorisági sorrendben – petefészek-kiindulású daganatokra inkább jellemző – egyoldali, 10 cm-nél nagyobb méretű tumorok (26 eset) követték.

Szövettani vizsgálat

A kiindulási helyre specifikus szöveti képpel és immunfenotípussal rendelkező tumorok diagnosztikája (például melanoma malignum, pecsétgyűrűsejtes gyomor-adenó-

1. ábra. Benignus cystadenoma morfológiáját utánzó intestinalis típusú gyomor-adenocarcinoma áttéte, melyet cysticusan tágult egyrétegű hámmal bélelt mirigyek alkotnak (HE, 4X). A hámban kifejezett citológiai atípiá jeleit mutató sejtek mutatkoznak („a” inzert, HE, 20X), illetve atípusos mitosis („b” inzert, nyíl, HE, 20X) is megfigyelhető



carcinoma, ductalis és lobularis emlőcarcinoma) nem jelentett nehézséget. Mikroszkópos jellemzők tekintetében csak a vastagbél, gyomor és endometrium – a petefészek primer daganatait utánzó morfológiájú, komoly diagnosztikus nehézséget okozó – áttéti tumorait foglaljuk össze.

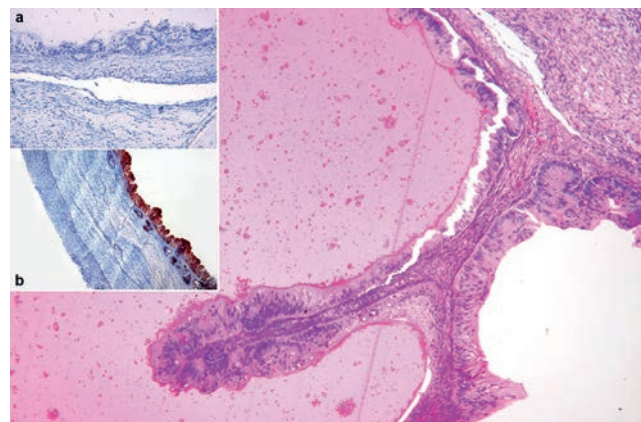
Gyomor-kiindulású tumorok közül 10 esetben pecsétgyűrűsejtes carcinoma, 3 esetben jól, illetve közepesen differenciált intestinalis adenocarcinoma áttéte volt jelen a petefészekben. Az intestinalis gyomor-adenocarcinomák petefészekáttéteit változatos méretű, többnyire cysticusan tágult, egyrétegű köb-, illetve hengerhámmal bélelt mirigyek alkották, a mirigyeket bélelő hámszövetek apicalis felszínén csillósöröket utánzó, összecsapzódott, homogén eosinophil secretummal (1. ábra), ami gyakran benignus cystadenomát utánzott. A cystákat bélelő hámvizsgálata során azonban malignitás gyanúját keltő, súlyosan atípusos sejtek és atípusos mitosisok mutatkoztak (1. ábra „a” és „b” inzert). A hámproliferációjának hiánya petefészek-kiindulású malignus tumor ellen szólt. Az áttéti jelleg igazolására elvégzett immunhisztokémiai reakciók során a tumorsejtekre CK7- és CK20-expresszió mellett fokális CDX2-pozitivitás volt jellemző, az ösztrogén- és progeszteronreceptor csak a stromában adott pozitív reakciót. Az immunfenotípus a hozzá társuló histomorfológiával együtt leginkább a felső gastrointestinalis tractusból, elsősorban gyomorból kiinduló áttéti tumort valószínűsített. Az áttéti tumor diagnosztikájának felállítása a primernek gondolt gyomortumor és a petefészek-daganat szöveti képének összehasonlítása során látott azonos morfológia alapján történt.

A vastagbél-eredetű adenocarcinomák petefészekáttétei változatos histomorfológiát mutattak, eltérő differenciáldiagnosztikai problémákat vetve fel. A colorectalis adenocarcinomák intestinalis típusú szöveti megjelenésével rendelkező áttéti tumorokra a változatos méretű, néhol cysticusan tágult, szabálytalan alakú, többnyire cribriform mintázatot mutató mirigyek infiltrációja volt jellemző, a mirigylumenekben úgynevezett „dirty necrosis”-sal. A mirigyeket bélelő hámban több rétegbe rendeződött, zavart orientációjú, polymorph, atípusos tumorsejtek alkották. Necrosis általában kiterjedten jelen volt. A szöveti kép alapján primer mucinosus petefészek-adenocarcinoma mellett a colorectalis kiindulású áttét merült fel. Immunhisztokémiai a CK7-negativitás, CK20- és CDX2-pozitivitás a colorectalis eredetű metasztatikus tumor jelenlétét támasztotta alá.

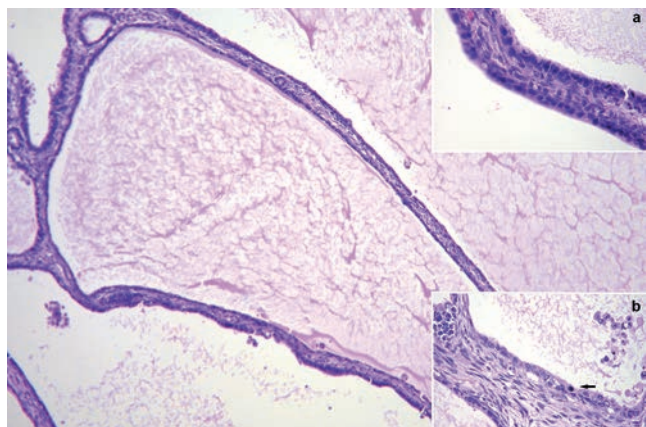
A vastagbél-eredetű mucinosus adenocarcinoma petefészekáttétei egyes esetekben borderline mucinosus cystadenomát utánzó histomorfológiával rendelkeztek. A cysticusan tágult mirigyeket papillaris, illetve villoglandularis megjelenésű hámmal bélelte, melyet több rétegbe rendeződött, általában kismértékű atípiá jeleit mutató nyáktermelő, magas hengerhámszövetek alkottak (2. ábra). A tumorsejtek CK7-negativitása és CK20-pozitivitása (2. ábra „a” és „b” inzert) azonban a petefészek-eredetet kizárta, a tumor colorectalis eredetét támasztotta alá.

Előfordult, hogy az immunhisztokémiai reakciók elvégzése sem segített a petefészek-tumor kiindulási helyének meghatározásában. Az elsősorban a petefészek intestinalis típusú mucinosus tumoraira jellemző CK7- és CK20-koexpresszió colorectalis mucinosus adenocarcinomák át-

2. ábra. Intestinalis típusú mucinosus borderline cystadenomát utánzó colorectalis adenocarcinoma áttéte. A villoglandularis megjelenésű hámban több rétegbe rendeződött, kismértékű atípiá jeleit mutató, nyáktermelő hengerhámszövetek alkotják (HE, 4X). A differenciáldiagnózist CK7-negativitás („a” inzert, CK7, 20X) és CK20-pozitivitás („b” inzert, CK20, 20X) segíti



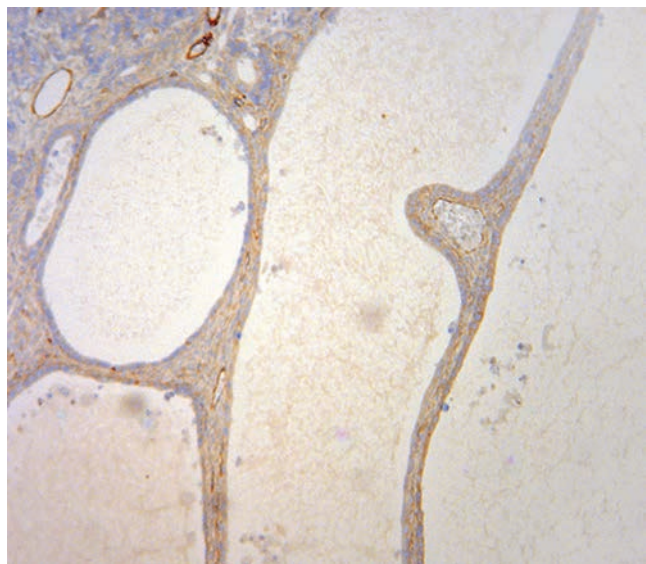
3. ábra. Benignus cystadenoma morfológiáját utánzó colorectalis adenocarcinoma áttéte (HE, 4X). A cysticusan tágult mirigyek hámjában monomorph, citológiai atípiá jeleit nem mutató hámsejtek („a” inzert, HE, 20X) mellett kifejezetten atípusos sejtek („b” inzert, HE, 20X) és atípusos mitosisok („b” inzert, nyíl) is azonosíthatóak



tétei esetében is megfigyelhető volt. Ilyenkor a pontos kiindulás meghatározásához a petefészek-tumor és a korábban már diagnosztizált colorectalis adenocarcinoma szöveti képeinek és immunprofiljának (CK7- és CK20-pozitivitás) összehasonlítására volt szükség.

Colorectalis adenocarcinomák petefészekáttétei benignus cystadenoma morfológiát utánzó szöveti megjelenést is mutattak. E tumorok esetében cysticusan tágult, többnyire egyrétegű köb-, illetve hengerhámval bélelt mirigyeket lát-

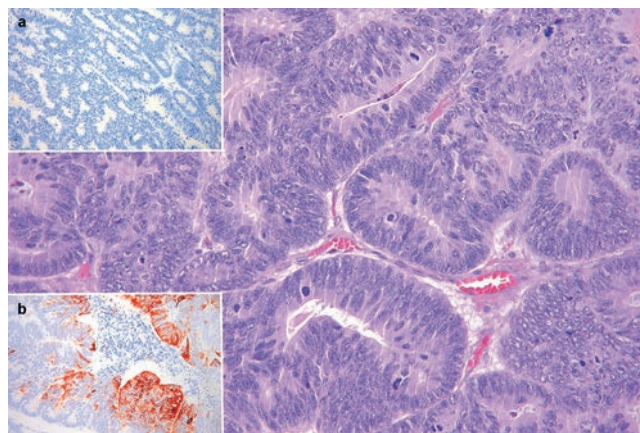
4. ábra. Laminin immunhisztokémiai reakcióval (laminin, 4X) a mirigyek körül basalis membran nem látható, malignus tumor jelenlétét igazolva



tunk (3. ábra). A hámot alkotó sejtek egy része viszonylag monomorph volt, kerek, hyperchrom maggal rendelkező, jelentős citológiai atípiá nélkül (3. ábra „a” inzert). Azonban a hámtól más területein megfigyelt, kifejezett citológiai atípiá jeleit mutató, polymorph sejtek és atípusos mitosisok (3. ábra „b” inzert) malignus tumor jelenlétére hívták fel a figyelmet, melyet a mirigyek körüli – lamininrel sem azonosítható – basalis membran hiánya is alátámasztott (4. ábra). Immunhisztokémiaiilag a tumorsejtek a colorectalis eredetű alátámasztó CK20- és CDX2-pozitivitást és CK7-negativitást mutattak.

Az endometrioid morfológiájú colorectalis adenocarcinoma petefészekáttéte a zsúfoltan elhelyezkedő, egymásra torlódott, változatos méretű és alakú mirigyek infiltrációja volt a jellemző. A hámtól több magorsba rendeződött, szivar alakú, hyperchrom magvú, nem nyáktermelő sejtek alkották (5. ábra). A szöveti kép alapján differenciáldiagnosztikailag felmerült petefészek-kiindulású endometrioid adenocarcinomától való elkülönítése a colorectalis eredetű igazoló, CK7-negativitással, CK20- és CDX2-pozitivitással járó immunfenotípus alapján történt (5. ábra „a” és „b” inzert).

5. ábra. Endometrioid morfológiájú colorectalis adenocarcinoma áttéte (HE, 10X). A petefészek endometrioid carcinomájától való elkülönítés a tumorsejtek CK7-negativitása („a” inzert, CK7, 10X) és CK20-pozitivitása („b” inzert, CK20, 10X) alapján történt



Endometrioid endometrium-adenocarcinoma mellett a petefészekben egyidejűleg jelen lévő endometrioid adenocarcinoma esetében a petefészek-tumor primer vagy szekunder jellegének eldöntésében sem a hisztomorfológia, sem az immunhisztokémia nem segített. A primer vagy áttéti jelleg megítélését Young és Scully (1), valamint Prat (12) ajánlása alapján, numerikus alapokon végeztük, melynek szempontjai a 2. táblázatban láthatóak. Legalább kettő

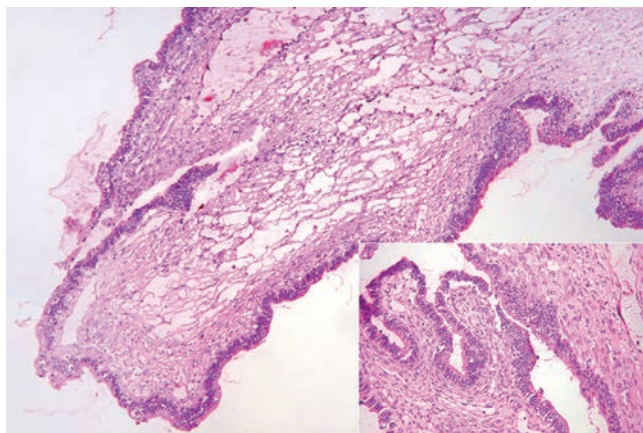
2. táblázat. Endometriumban és petefészekben szinkron diagnosztizált endometrioid adenocarcinoma áttéti vagy primer ovarialis jellegének meghatározásában alkalmazott klinikopatológiai paraméterek. Legalább kettő áttéti tumorra jellemző paraméter jelenléte metasztatikus eredetet támasztott alá

Endometriumtumor petefészekáttéte	Szinkron petefészek tumor
idősebb életkor	fiatalabb életkor
high-grade endometrium-adenocarcinoma	low-grade endometrium-adenocarcinoma
a tumor a myometriomot mélyen infiltrálja	a tumor a myometriomot nem vagy csak felszínesen infiltrálja
endometriosis nincs jelen a petefészekben	endometriosis jelen van a petefészekben és az invazív tumor mellett atípusosan proliferáló mirigyek láthatóak
multinodularis petefészek-érintettség	diffúz petefészek-érintettség
petefészek felszíni érintettsége jelen van	petefészek felszíni érintettsége nincs jelen
vaszkuláris invázió jelen van	vaszkuláris invázió nincs
egyéb metasztázis jelen van	egyéb metasztázis nincs

áttéti tumorra jellemző paraméter jelenléte metasztatikus eredetet támasztott alá.

A petefészekben endometrioid morfológiájú tumor jelenléte esetén differenciáldiagnosztikailag a fentebb leírt endometrioid morfológiájú colorectalis adenocarcinoma áttéte is felmerült, de az immunhisztokémiai reakciók segítségével kizárható volt.

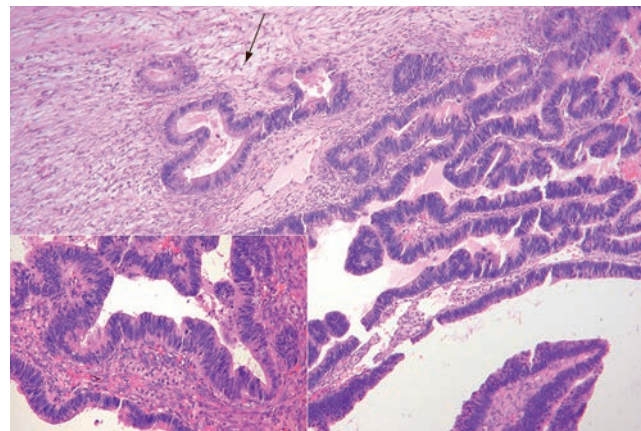
6. ábra. Colorectalis adenocarcinoma petefészekáttétének fagyasztott metszete (HE, 4X). Egyértelmű infiltratív mintázat nem látható, a sejtmagok a fagyasztásos technika okozta műtermék következtében optikailag „üresnek” tűnnek, az intraoperatív patológiai megítélést korlátozva (inzert, HE, 10X)



Intraoperatív fagyasztásos vizsgálat

A 152 esetből 74 esetben intraoperatív fagyasztásos vizsgálat történt, melynek diagnózisa 32 esetben (43%) egyezett, 21 esetben (28%) eltért a végleges szövettani diagnózistól. Legnagyobb nehézséget a colorectalis adenocarcinomák petefészekáttéteinek felismerése jelentette, ugyanis a 21 esetből 11-ben a fagyasztásos vizsgálat során petefészek-kiindulásúnak gondolt tumor a későbbi szövettani vizsgálat során vastagbél-kiindulású metasztatikus tumornak bizonyult. Borderline cystadenoma morfológiáját utánzó colorectalis adenocarcinoma áttéte fagyasztott metszetének képe a 6. ábrán, a paraffinba ágyazott blokkból készült, HE-festett metszet képe a 7. ábrán látható. A beágyazott metszetekben megfigyelhető colorectalis adenocarcinomákra jellemző, több rétegbe rendeződött, zavart orientációjú, polymorph, hyperchrom magvú tumorsejtek alkotta hám (7. ábra in-

7. ábra. Colorectalis adenocarcinoma petefészekáttétének paraffinba ágyazott blokkból készült metszete (HE, 4X). Invazív mirigyek azonosíthatóak (nyíl), a colorectalis adenocarcinomákra típusos hám felismerhető (inzert, HE, 10X)



zert) a fagyasztott metszetekben – a fagyasztás okozta citológiai elváltozás miatt – nem ismerhető fel (6. ábra inzert). A fagyasztott metszetekben az áttéti tumor felismerését tovább nehezíti, hogy a nagyméretű elváltozásokból egy vagy két kimetszés történik fagyasztásos vizsgálatra, melyek nem feltétlenül reprezentálják az infiltratív mintázatot. Az invazivitás megítélése beágyazott metszetekben is sokszor gondot jelent, laminin immunhisztokémiai reakció alapján történik.

További 21 esetben (28%) felmerült áttéti tumor lehetősége, de a daganat primer vagy szekunder jellege a fagyasztásos szövettani vizsgálatnál egyértelműen nem volt megállapítható.

Túlélési idő

134 esetben (88%) a petefészekáttét diagnózisának időpontjában egyéb áttét is jelen volt. Ezen belül 7 (5%) esetben csak nyirokcsomó-, 127 (95%) esetben viszont egyéb szervi áttét is leírásra került.

A túlélési idő vizsgálatába a 2014-ben diagnosztizált 17 esetet a rövid követési idő miatt nem vettük be. A Nemzeti Rákregiszterben 113 beteg státuszáról volt adat, miszerint 31 beteg él, 82 beteg meghalt. A leggyakrabban áttétet adó tumorok esetében vizsgáltuk az átlagos túlélési időt a petefészekáttét diagnózisának időpontjától számítva. A leghosszabb, 35 hónapos túlélési idő az emlőtumorok esetében volt megfigyelhető. A legrosszabb prognózist a gyomor-adenocarcinoma petefészekáttéte jelentette, az átlagos túlélés fél év volt. Vastagbél-tumorokra 25 hónapos, endometrium-tumorokra 28 hónapos átlagos túlélés volt jellemző.

MEGBESZÉLÉS

Irodalmi adatok alapján a petefészek malignus tumorainak 3–40%-a áttéti tumor, mely arányt a petefészekbe gyakran áttétet képező daganatok országonként eltérő incidenciája befolyásolja (5, 6). Az esetek egyharmadában a primer tumor vastagbél-kiindulású, de gyakran képeznek áttétet a gyomor, az emlő, az endometrium, a cervix, a hasnyálmirigy és a feregnyúlvány tumorai is (1, 4).

A mi vizsgálatunkban a 2000 és 2014 között diagnosztizált rosszindulatú petefészek-daganatok 15,6%-a volt áttéti tumor. Legtöbbször (38,2%) vastagbél-tumor áttéte volt jelen, melyet gyakorisági sorrendben az emlő (21,7%), az endometrium (19,7%) és a gyomor (8,6%) daganatai követtek.

A patológusok számára a petefészek áttéti tumorainak diagnosztikája sok esetben nehézséget okoz, mert szöveti megjelenésük petefészek-kiindulású malignus, sőt egyes esetekben benignus vagy borderline tumor morfológiáját utánozhatja. Még inkább nehezíti az áttéti jelleg felismerését, ha a petefészek-tumor a primer tumor diagnózisa előtt kerül felismerésre (7), ami az általunk vizsgált esetek 21%-ában volt megfigyelhető. 5 ilyen esetben a petefészek-tumor másodlagos jellege csak retrospektíven, a későbbi kórlefolyás alapján derült ki.

Szöveti megjelenésük alapján az áttéti jelleg megítélésében a legtöbb problémát a vastagbél-, endometrium- és gyomor-tumorok áttétei okozták, ezeket a petefészek mucinosus és endometrioid adenocarcinómájától, illetve benignus vagy borderline cystadenomától kellett elkülönítenünk. A differenciáldiagnosztikához a kellő körültekintéssel történő szövettani vizsgálat, illetve megfelelő immunhisztokémiai

reakciók elvégzése alapvető fontosságú volt, a kórelőzményi adatok ismerete és a korábban diagnosztizált daganat szöveti képének és immunprofiljának a petefészek-tumorral való összehasonlítása mellett. A mindennapi rutin szövettani diagnosztikában általunk alkalmazott differenciáldiagnosztikai algoritmus a 8. ábrán látható.

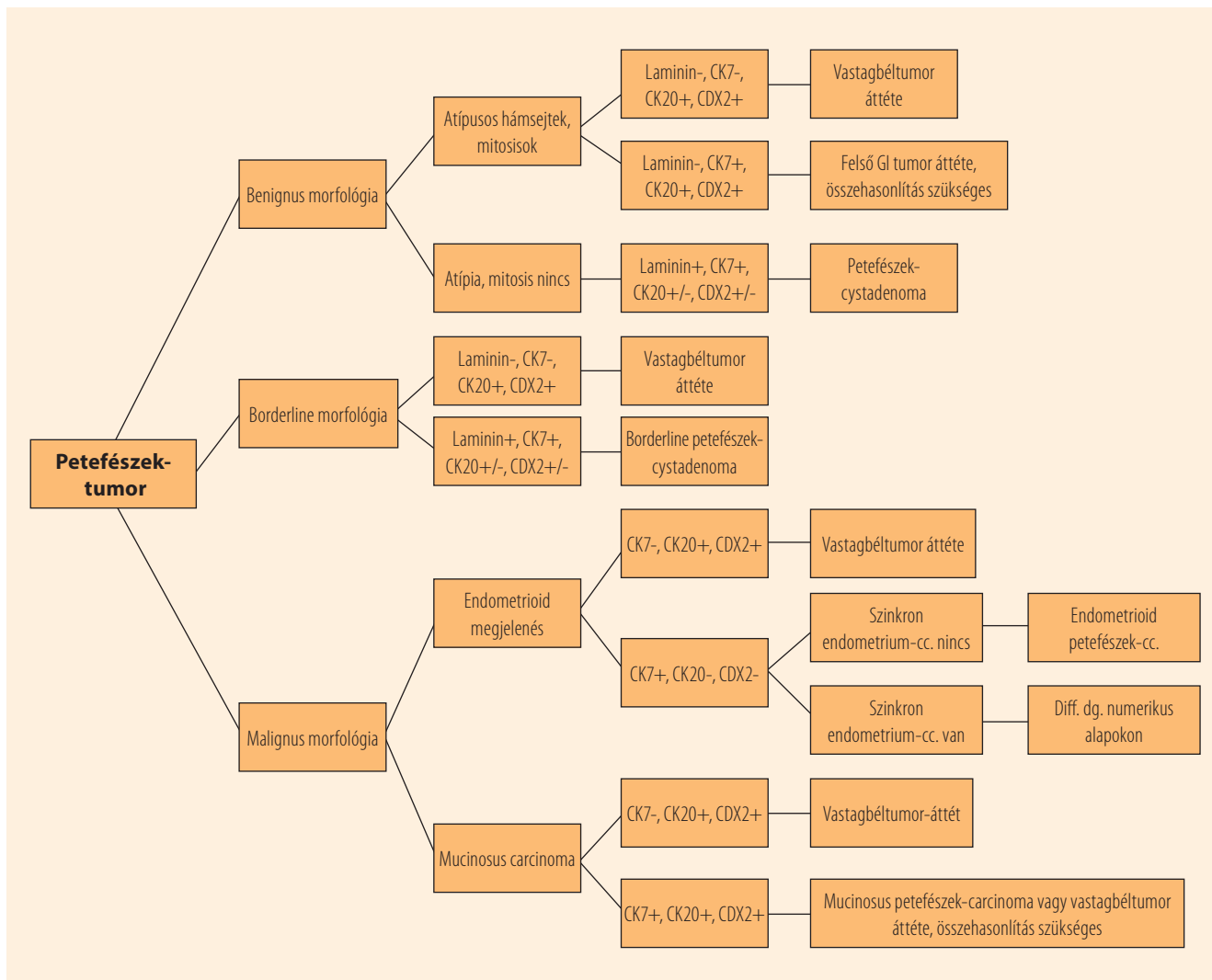
Megemlítjük, hogy szinkron endometrioid endometriumrák, illetve endometrioid petefészekrák esetén a petefészek-tumor primer vagy szekunder jellegének megítélésében molekuláris patológiai vizsgálatok segíthetnek. Amalinei és munkatársai a génmutáció-analízis, klonalitás és DNS-ploiditás vizsgálatának szerepét foglalják össze, mint a differenciáldiagnosztika molekuláris patológiai eszközeit. A mutációanalízis során microsatellita-instabilitást, a PTEN, K-ras és CTNNB1 gének mutációit vizsgálták. A klonalitás meghatározása X-kromoszóma-inaktivációs mintázat, valamint LOH vizsgálatával történt. Eredményeik szerint metasztatikus tumor valószínűsíthető, ha a két tumor mutációs profilja, illetve kariotípusa megegyezik. Szinkron primer tumorok jelenlétére utal, ha a két tumorban eltérő gének mutációi azonosíthatóak vagy a két tumor kariotípusa különbözik (13). Irving és munkatársainak megfigyelése alapján a szinkron endometrioid petefészek-tumorokban kialakult CTNNB1-mutáció nukleáris β -catenin-expressziót eredményez, szemben az áttéti tumorokra jellemző membranózus β -catenin-expresszióval, CTNNB1-mutáció jelenléte nélkül (14). Véleményük szerint az eltérő β -catenin immunhisztokémiai reakció is segítheti a differenciáldiagnosztikát. Azonban a molekuláris patológiai vizsgálatok eredményei mindig a klinikopatológiai paraméterekkel együtt értékelhetőek, ugyanis az áttéti tumorokban tumorprogresszió következményeként a primer tumorban jelen lévő génmutációktól eltérőek is megjelenhetnek. Ugyanakkor szinkron primer tumorokban is kialakulhat azonos génmutáció a mindkét szervre ható közös karcinogén ágensek következtében (12, 13).

Az irodalmi adatok alapján 30%-ban nem egyezik a fagyasztásos vizsgálat diagnózisa a végleges szövettani diagnózissal, így az intraoperatív fagyasztásos vizsgálat csak korlátozott diagnosztikus értékűnek tartható a petefészek primer és szekunder tumorainak elkülönítésében (11). Ezt a mi vizsgálatunk is alátámasztotta, az esetek 28%-ában nem egyezett az intraoperatív diagnózis a végleges szövettani diagnózissal, további 28%-ban is csak felmerült az áttéti tumor lehetősége, de az biztonsággal nem volt megállapítható.

A petefészekáttét jelentkezése az alapbetegség előrehaladott stádiumát jelentette, ugyanis egyéb szervi áttét is jelen volt az esetek 95%-ában, illetve a túlélési idő is átlagosan kevesebb mint 2 év volt.

Fontos szem előtt tartani, hogy áttéti tumor lehetőségét az anamnézisben szereplő daganatos megbe-

8. ábra. Differenciáldiagnosztikai algoritmus a petefészek-tumor primer vagy szekunder jellegének megítélésére



tegedés és a petefészek-tumor kialakulása között eltelt hosszú idő sem zárja ki. Vizsgálatunkban ez leginkább az emlőtumorokra volt jellemző (a primer tumor és a metasztázis megjelenése között eltelt leghosszabb idő 40 év).

A helyes szövettani diagnózis felállításához megfelelő klinikopatológiai együttműködés nélkülözhetetlen. Főként kétoldali daganat és kisebb tumorméret esetén mind klinikai, mind patológiai szempontból fel kell vetni áttéti tumor lehetőségét. Ugyanakkor egyoldali, nagyméretű tumor sem zárja ki áttéti tumor lehetőségét, ami az általunk vizsgált esetek között is a második leggyakrabban látott megjelenési forma volt.

A klinikum vonatkozásában a kórelőzményi adatok ismerete mellett fontos a beteg részletes preoperatív kiviz-

sgálása egyéb tumoros folyamat irányába. A hasi szervek – főként a vastagbél, féregnyúlvány, epehólyag és hasnyálmirigy – műtét közben történő átvizsgálása szintén nélkülözhetetlen.

IRODALOM

1. Young RH, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th ed. Ed. Kurman RJ. Springer, New York 2002, pp. 1063–1101
2. Yamanishi Y, Koshiyama M, Ohnaka M, et al. Pathways of metastases from primary organs to the ovaries. *Obstet Gynecol Int* 2011;612817, 2011
3. Latour JP, Soloway I, Young MH. Krukenberg tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 8:636–638, 1956
4. Dionigi A, Facco C, Tibiletti MG, et al. Ovarian metastases from colorectal carcinoma. Clinicopathologic profile, immunophenotype, and karyotype analysis. *Am J Clin Pathol* 114:111–122, 2000

5. Lee SJ, Bae JH, Lee AW, et al. Clinical characteristics of metastatic tumors to the ovaries. *J Korean Med Sci* 24:114–119, 2009
6. Young RH, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 3rd ed. Ed. Kurman RJ. Springer Science+Business Media, New York 1987, pp. 742–768
7. Alvarado-Cabrero I, Rodríguez-Gómez A, Castelan-Pedraza J, Valencia-Cedillo R. Metastatic ovarian tumors. A clinicopathologic study of 150 cases. *Anal Quant Cytol Histol* 35:241–248, 2013
8. Ogawa H, Hata T, Uemura M, et al. Two cases of synchronous metastasis of colon cancer to the ovary. *General Med* 1:123, 2013
9. Silverberg SG. Metastatic carcinoma to the ovary. http://www.lasop.org/pgs/hdouts/2009-01_Metastatic_Carcinoma_of_the_Ovary_-_Steven_G._Silverberg,_MD,_FRCPath.pdf
10. Lagendijk JH, Mullink H, van Diest PJ, et al. Immunohistochemical differentiation between primary adenocarcinomas of the ovary and ovarian metastases of colonic and breast origin. Comparison between a statistical and an intuitive approach. *J Clin Pathol* 52:283–290, 1999
11. Stewart CJ, Brennan BA, Hammond IG, et al. Accuracy of frozen section in distinguishing primary ovarian neoplasia from tumors metastatic to the ovary. *Int J Gynecol Pathol* 24:356–362, 2005
12. Prat J. Simultaneous carcinomas involving the endometrium and ovaries. In: Pathology of the Ovary. Saunders, Philadelphia 2004, pp. 163–174
13. Amalinei C, Balan R, Crauciuc E, Toma O. Synchronous, metachronous and metastatic tumors of the upper female genital tract. *Analele Stiintifice ale Universitatii „Alexandru Ioan Cuza” din Iasi Sec. II a. Genetica si Biologie Moleculara* 9(3), 2008
14. Irving JA, Catasús L, Gallardo A, et al. Synchronous endometrioid carcinomas of the uterine corpus and ovary: alterations in the β -catenin (CTNNB1) pathway are associated with independent primary tumors and favorable prognosis. *Hum Pathol* 36:605–619, 2005