

A petefészek hormontermelő daganatai

Dr. Demeter Attila



Petefészek-daganatok osztályozása



- ❑ **Epitheliális** (70% high-grade serosus TP53-mutáció, 5% low-grade serosus KRAS és BRAF mutáció, ER, -és PR-receptor overexpresszó, endometrioid, világos-sejtes, transitionális) **70%**
 - ❑ **Csírasejtes** (dysgerminoma, gonadoblastoma, embryonalis carcinoma, polyembryoma, teratoma ((cysta dermoides!)), endodermalis sinus tumor, choriocarcinoma) **20%**
 - ❑ **Ivarléc eredetű** (granulosasejtes daganatok, thecasejtes daganatok, Sertoli-Leydig sejtes daganatok, gynandroblastoma, fibroma) **8-10%**
 - ❑ **BORDERLINE** vagy ún. **LOW MALIGNANT POTENTIAL DAGANATOK**
(atypia igen, stromainvasio **NEM FIGYELHETŐ MEG**)
 - ❑ **METASTATICUS OVARIUM DAGANATOK** (30-40%-a Krukenberg)
-

Petefészek kifejlődése

Az embryonális élet 3-ik hetében a primordális *csírasejtek* a szikhólyagból a *coelomahámba* (mesoderma) vándorolnak, majd az oogoniumok a 11-15-ik héten belépnek a meiózisba és a profázisban megállnak (a petefészek a celomahámból fejlődnek ((plica genitalis).

A belső nemi szervek (uterus, tubák, vagina felső harmada) a *Müller-csőből* fejlődik.

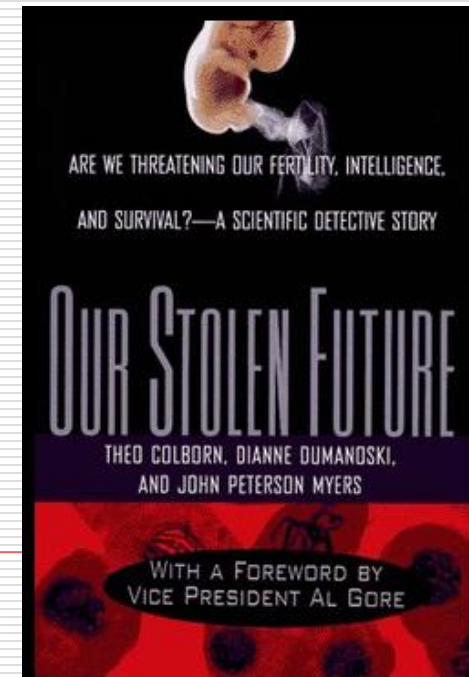
A petefészek felszínén a születéskor Müller-cső eredetű hám nincs, de a reprodukciós kort elérve számos esetben kerül Müller-cső eredetű hám a felszínre (endosalpingiosis, endometriosis) ill. a peritoneumra.

Az epitheliális tumorok szöveti megjelenése + immunfenotípusa Müller-cső eredetű hámnak felel meg. Az utóbbi 15 év munkássága alapján a petefészek + peritoneum hámtumorait (petefészekrák, petevezetőrák, primer peritoneális carcinoma) Müller-cső eredetűnek tartjuk, azaz elsősorban a tuba hámjából indulnak ki, az ovarium és a peritoneum érintettsége másodlagos!

Hormonfüggő daganatok praevalenciája

- Skandináv országokban a hormonfüggő daganatok (emlő, endometrium, prostata, here) praevalenciája az utóbbi évtizedekben jelentősen nőtt!
- Xenoöstrogének (peszticidek) 51 vegyület
- Dioxin (hormonális disrupter)

- Theo Colben: Our stolen future 1996



A petefészekrák stádiumbeosztása (2014)

I/A az egyik petefészek tokon belül érintett

I/B mindkét petefészek, tokon belül daganatos

I/C1 sebészi-arteficialis toksérülés

I/C2 a tokot már a műtét előtt áttörte a folyamat

I/C3 ascites vagy poz. mosófolyadék

II/A a méh vagy a függelékek infiltráltak

II/B egyéb kismedencei szervek érintettek

III/A1 csak pozitív retroperitoneális nyirokcsomók (III/A1 (I) < 10 mm III/A2 (II) > 10 mm.

III/A2 mikroszkópos extrapelvicus peritoneum áttét + poz. nyirokcsomók

III/B makroszkópos (< 2 cm.) extrapelvicus perit.áttét (máj/lép) és/vagy poz. retroperit.(PIL, PAO)

III/C makroszkópos (> 2 cm.) extrapelvicus peritoneum áttét (máj/lép) és/vagy poz. retroperit. (PIL, PAO)

IV/A pleuralis folyadék tumorsejtekkel

IV/B távoli áttét (máj, tüdő, lép.ing. vagy rekesz feletti nyirokcsomó-áttét)

Petefészek-daganatok terjedése



- ***Intraperitoneális disseminatio***: peritoneális folyadék mozgását követik, implantációs metasztázisok alakulnak ki, először mikroszkópos, majd makroszkópos. Predilekciós helyek Douglá, nagycseplesz, fel, és –leszálló vastagbél mentén, következmény; carcinosis peritonei, ascites
 - ***Közvetlen terjedés*** petevezeték, méh, húgyhólyag, sigma, rectum
 - ***Lymphogén*** 3 fő irány lig. infundibulopelvicum mentén paraaorticus nycs.-ok, lig. latum mentén art. iliaca int.+ext. nycs.-i, illetve a lig. rotundum nyirokútjai mentén az inguinális nycs.
 - ***Haematogén*** MÁJ
-

Öröklődő petefészekrák



- ❑ Sporadikus petefészekrák kialakulási kockázata (RR) 1/70, 1,4% (**sporadikus**=elsőfokú rokonok között a betegség nem fordul elő, nincs családi rákhalmozódás)
- ❑ Familiáris petefészekrák (**familiáris**=legalább 1 elsőfokú rokonnak van petefészekrákja, de nincs családi rákhalmozódás). Ekkor RR $3,6 \times 1,4 = 5\%$! Ettől elkülönítendő a **herediter (örökletes)** forma, amelynél családi halmozódás és domináns öröklődés figyelhető meg!
- ❑ Örökletes (herediter) petefészekrák syndroma (10-15%)
- ❑ Örökletes (herediter) petefészekrák/ emlőrák syndroma (HBOCS, 65-75%)
- ❑ Örökletes non-polyposis colorectalis carcinoma mellett emlőrák és petefészekrák egyaránt előfordulhat (HNPCC) 10-15% LYNCH-II sy. (BRCA 1 és 2)

Az ovarium-daganatok (epithelialis és csírasejtes) összehasonlítása

- ❑ Felnőttkorban a petefészek malignus daganatainak kb. 90%-a epitheliális
 - ❑ Müller-cső eredetű (profilaktikus salpingectomy l.u.)! Korábban OSE
 - ❑ Etiológia alapvetően nem ismert
 - ❑ Diagnóziskor az esetek 75% III/C stádiumban!
 - ❑ Átlagos életkor 60 év
 - ❑ Döntően sporadikus, de kb. 10%.-a öröklődő (HBOCS)
 - ❑ Gyermekkori ovarium-daganatok kb. 90%-a csírasejtes
 - ❑ Kiindulás a csírasejtekből
 - ❑ Etiológiája ismeretlen
 - ❑ Átlagos életkor 20 év
 - ❑ Diagnóziskor az esetek 80%-a I/A
 - ❑ Jelenleg nem ismerünk familiáris, illetve öröklődő kórképet
-

Csírasejtes petefészek-daganatok

- ❑ A gyermekkor és a fiatal felnőttkor betegsége
 - ❑ 97%-a benignus, 3% malignus!
 - ❑ Az utóbbi évtizedekben jelentős fejlődés a kezelésében (kemoterápia)
 - ❑ Tipikus tünet nincs, leggyakrabban (al)hasi fájdalom
 - ❑ Tapintható hasi terime
 - ❑ Az esetek 10%-ban akut hasi tünetek jelentkeznek
 - ❑ Általában egyoldali tumorok (90%)
 - ❑ A leggyakoribb daganat a *teratoma*
 - ❑ A leggyakoribb rosszindulatú csírasejtes daganat a *dysgerminoma*
 - ❑ A malignus csírasejtes daganatok nagyon gyorsan nőnek és meglehetősen nagy méretűek a diagnosztizáláskor!
-

Csírasejtes ovarium-daganatok osztályozása

- Dysgerminoma (LDH)
 - Embryonalis carcinoma (AFP+ β HCG+ösztrógen)
 - Endodermális sinus-tumor vagy szikzacskó tumor (AFP)
 - Teratoma (érett-éretlen)
 - Choriocarcinoma (ovarii) (β HCG)
 - Struma ovarii (tróxin, trijódtironin)
 - Carcinoid (ovarii) (szerotonin)
 - Kevert csírasejtes tumor
-

Jellegzetes nemi különbségek csírasejtes daganatok esetén

	<u>PETEFÉSZEK</u>	<u>HERE</u>
<input type="checkbox"/> Teratoma	95%	4%
<input type="checkbox"/> Dysgerminoma/seminoma	2%	50%
<input type="checkbox"/> Endodermalis sinus-tumor	1%	1%
<input type="checkbox"/> Embryonalis carcinoma	0,2%	10%
<input type="checkbox"/> Polyembryoma	<0,1%	0,5%
<input type="checkbox"/> Choriocarcinoma	<0,1%	0,3%
<input type="checkbox"/> Kevert csírasejtes tumor	1%	33%

Germinális (csírasejtes) daganatok összehasonlítása

- Ovarialis teratomák**
 - Általában diploid 46xy
 - Nagyon ritkán metasztatizálnak
 - Malignus transzformáció ritka (terápiarezisztens)

 - Testiculáris teratomák**
 - Ritkán diploid, általában aneuploid
 - Gyakran metasztatizál
 - Malignus transzformáció gyakori, de ekkor is kemoszenzitív
-

Petefészek-daganatok szűrése



- ❑ SZŰRŐVIZSGÁLAT
 - ❑ Szenszitivitás= $\frac{VP}{VP+FN} \times 100$
 - ❑ Specificitás= $\frac{VN}{VN+FP} \times 100$

 - ❑ **Nem megoldott** (elsősorban a hüvelyi ultrahangvizsgálat kombinációját vizsgálták, de szűrővizsgálatra nem alkalmas és a CA-125 tumormarker (1983, Bast))
 - ❑ A CA-125 tumormarker szűrésre nem alkalmas, azonban a terápiás válasz megítélésére és követésre megfelelő (képalkotó vizsgálatoknál hamarabb jelzi a kiújulást!)
 - ❑ ROMA-algoritmus (CA-125 + HE-4 kombinációja) kiértékelése jelenleg folyamatban
-

Petefészek-daganatok tünetei



- ❑ Nincs korai tünet
 - ❑ Előrehaladott folyamat tünetei (ha a lézió > 10 cm. hasi puffadás, dyskomfortérzés, vizelet, és –székletürítési panaszok)
 - ❑ Nagyon előrehaladott illetve kiújult petefészekrákok esetén gyakori az ileus
 - ❑ Endocrin tünetek kevert sejtes (GCT) esetén fordul elő!
 - Granulosasejtes tumor (feminisatio tünetek)
 - Gonadoblastoma (virilisatio)
 - Struma ovarii (hyperthyreosis)
 - Embryonalis ca. (pubertas praecox)
-

Petefészek-daganatok korai felismerésének lehetőségei



- ❑ Fizikális vizsgálata (alárendelt)
- ❑ CA-125 (korai STI-II tumorok esetén < 50%-ban emelkedett, ugyanakkor gyakori a false+ érték (endometriosis) ugyanakkor a markerdiagnostikában előnyös, hogy colorectalis cc.-ben a CA-125 ritkán emelkedett, de a CEA igen)
- ❑ **AFP, HCG markerek** (a követésben is fontos különösen a szubklinikai esetekben!)
- ❑ UH-vizsgálat (hüvelyi UH, lehetőség szerint Color-Dopplerrel)
- ❑ CT, MR, PET-CT (ascites lebocsátása után, az ascitesfolyadék cytologiai vizsgálata alapvető)
- ❑ A DIAGNOSZTIKA LEGFONTOSABB MÓDSZERE A SEBÉSZI EXPLORATIO (laparotomia preferálandó az LSK-val szemben)
- ❑ Műtét előtti vizsgálatokban szükség lehet colonoscopiára
- ❑ Műtét előtt vérbiztosítás, bélelőkészítés szükséges

Csírasejtes petefészek-daganatok adjuváns kezelése

- ❑ A 70-es években a testicularis csírasejtes daganatok kemoterápiás kezelésében a *platina* bevezetése mérföldkő!
 - ❑ Kombinált kemoterápia
 - ❑ Kezdetben *VAC-protokoll* (Vincristin-Dactinomycin-Cyclophosphamid)
 - ❑ Hosszú távú túlélés kb. 30-33%
 - ❑ A 80-as években *PVB-protokoll* (Cisplatin-Vinblastin-Bleomycin)
 - ❑ 5-éves túlélés kb. 70%
 - ❑ Napjainkban a standard kezelés a *BEP-protokoll* (Bleomycin-Etoposid-Cisplatin)
 - ❑ 5-éves túlélés 90-95%
-

BEP-protokoll

- Cisplatin 1-5 nap között 20 mg/m²
- Etoposid (VP-16) 1-5 nap között 100 mg/m²
- Bleomycin 30 hetente

21 naponta

Dysgerminoma

- ❑ Gyakrabban kétoldali (10-20%)
 - ❑ Kemoszenzitív és radioszenzitív!
 - ❑ Ritka, ezért a legtöbb tanulmány retrospektív
 - ❑ 75%-a ST-I-es (2/3?!)
 - ❑ Régebben radiotherapiát alkalmaztak (sterilitas!)
 - ❑ Gyakran recidivál (15-25%)!
 - ❑ Hatásos „salvage” kezelés kiújult esetekben is!
-

Sex-cord stroma (ivarléc) ovarium-daganatok

- Granulosasejtes tumorok (juvenilis, felnőtt)
 - Thecasejtes tumor (thecoma-fibroma group) malignus forma fibrosarcoma
 - Sertoli-Lydig-sejtes tumorok (Androblastomák)
(Sertoli-sejtes, Lydig-sejtes, Sertoli-Lydig sejtes tumorok)
 - Gynandroblastoma
 - Sex-cord stromal tumor anular tubulussal
 - Bizonytalan (unclassified)
-

Az ovarium-daganatok (epithelialis és sex-cord stroma) összehasonlítása

- ❑ Felnőttkorban a petefészek malignus daganatainak kb. 90%-a epitheliális
 - ❑ Müller-cső eredetű
(profilaktikus salpingectomy l.u.)! Korábban OSE
 - ❑ Etiológia alapvetően nem ismert
 - ❑ Diagnóziskor az esetek 75% III/C stádiumban!
 - ❑ Átlagos életkor 60 év
 - ❑ Döntően sporadikus, de kb. 10%.-a öröklődő (HBOCS)
 - ❑ Az esetek többsége gyorsan kiújul (6 hónap a határ)
 - ❑ Az összes petefészek-daganat kb. 7-8%-a
 - ❑ Kiindulás az ivarlécből
 - ❑ Etiológiája ismeretlen
 - ❑ Átlagos életkor 52 év
 - ❑ Diagnóziskor az esetek 80-90%-a I/A
 - ❑ Van ismert familiáris, illetve öröklődő formája (Peutz-Jeghers sy., Gorlin-sy)
 - ❑ Sokszor hormontermeléssel jár együtt (döntően ösztrogén, ritkán androgén)
 - ❑ Késői recidíva (akár 20-30 év)
-

Sex-cord stroma ovarium-daganatok tumormarkei

- ❑ Granulosasejtes tumor: inhibin, folliculus-reguláló protein
 - ❑ Sertoli-Lydig sejtes tumor: AFP, inhibin, tesztoszteron és dihydrotesztoszteron, androsztenedion
 - ❑ Steroidsejtes tumor: tesztoszteron és dihydrotesztoszteron, dehydroepiandroszteron
-

Granulosasejtes ovarium-daganatok

- ❑ Az összes petefészek-daganat 2-3%-a
- ❑ Incidencia 0,9/100,000 nő
- ❑ Alacsony malignus potenciál
- ❑ Többségük ösztrogént termel, ezért feminizáló tünetek, bármely életkorban menstruációs zavarokat okozhat
- ❑ Életkor alapján két fő csoport (juvenilis és felnőtt)
- ❑ 5% a juvenilis, 95% a felnőttkori
- ❑ Ritkán virilisációs tünetcsoport

Thoman Mann: Fekete hattyú

Felnőttkori granulosa-sejtes ovarium-daganatok

- 50% a nemi teljesség alakul ki
 - 50% a postmenopausában figyelhető meg
 - Vezető tünet az elhúzódó vérzészavar
 - 2-3%-ban hyperandrogénizmus, virilisatio
 - Ritkán ascites, hydrothorax
 - 25-50%-ban endometrialis hyperplasia
 - Diagnózis alapja: emelkedett ösztrogénszint
 - 95%-ban egyoldali
 - Döntően korai (ST-I-es) daganatok
-

Juvenilis granulosa-sejtes ovarium-daganatok

- Az összes granulosa-sejtes ovarium-daganat 5%-a
 - 80%-a praepubertásban alakul ki
 - (Pseudo)pubertas praecox
 - Korai telarche, menarche
 - Általában egyoldali és ST-I
 - Kezelés általában USO
-

Thecasejtes ovarium-daganatok

- ❑ Az összes ovarium-daganat 1%-a
 - ❑ Típusos és luteinizált formák
 - ❑ Általában 30 év felett, 84% postmenopausában
 - ❑ Átlagos életkor 59 év
 - ❑ Fő tünet postmenopausalis vérzés
 - ❑ Luteinizált thecomákra jellemző a steroidtermelés, ami döntően ösztrogén, ritkábban androgén
 - ❑ Malignus forma fibrosarcoma
-

Sertoli-Lydig sejtes ovarium-daganatok (Androblastomák)

- ❑ Az összes ovarium-daganat 0,1-0,5%-a
 - ❑ Általában 20-30 év között, de 10%-a 50 év felett
 - ❑ 99%-a egyoldali és 80%-a ST-I/A
 - ❑ 80-85% benignus, 10-15% malignus
 - ❑ 70-80%-ban androgéntermelő tumorok
 - ❑ Fő tünet a *virilisatio* (oligomenorrhoea, amenorrhoea, emlő-atrophia, acne, hirsutismus)
 - ❑ Laboratóriumi dg. tesztoszteron emelkedett, ugyanakkor DHEAS és 17-KS szintek normálisak
-

Gynandroblastoma

- Rendkívül ritka
 - Scully írta le
-

Malignus sex-cord stroma ovarium-daganatok kezelése

- ❑ Fiatal, 40 év alatt, korai stádiumban konzerváló sebészi kezelés (USO)
 - ❑ 40 éve felett TAH + BSO
 - ❑ ST-I/C-ST-III esetén BEP 3 x
-

Köszönöm a figyelmet!

Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry (GRFOCR)

