

# Choriocarcinoma az ovariumban

## Molekuláris patológiai differenciáldiagnosztikai lehetőségek

Erényi Éva, Szigetvári Iván, Andrikovics Hajnalka, Tordai Attila, Urbán Márta, Simon Károly

### OVARIAN CHORIOCARCINOMA – A MOLECULAR PATHOLOGIC APPROACH TO DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

**BEVEZETÉS** – A choriocarcinoma két, etiológiailag eltérő formája – a gesztációs és nem gesztációs choriocarcinoma – sem hagyományos szövettani vizsgálattal, sem immunhisztokémiai módszerekkel nem különíthető el egymástól. Bizonyos esetekben szükség lehet a tumor eredetének tisztázásához a molekuláris biológiai vizsgálatra, ami prognosztikai és terápiás szempontból egyaránt jelentős.

**ESETISMERTETÉS** – A 22 éves nőbeteg akut hasi panaszok miatt került kivizsgálásra, majd műtétre. A műtét során ovariumtumort találtak, a szövettani vizsgálat eredménye „tisztá” choriocarcinoma volt. A jellegzetes klinikum és szövettani kép alapján gesztációs eredetet feltételeztünk, amelyet később a molekuláris biológiai vizsgálat igazolt. A perifériás vérből és tumorszövetből izolált DNS-mintákból párhuzamos VNTR (variable number of tandem repeats) vizsgálatot végeztek polimeráz láncreakción alapuló módszerrel. A mintázatot a feltételezett apai allél jelenlétére utalt (apai vérminta nem állt rendelkezésre). A beteg egyszeri vepesid-, ciszplatin- és bleomycin-kezelésben részesült. Több mint három év után panasz- és tünetmentes.

**KÖVETKEZTETÉS** – A pontos diagnózis felállításához és a sikeres kezeléshez több intézmény szoros együttműködésére volt szükség. Az időben megkezdett, megfelelő kemoterápia – radikális műtéti beavatkozás nélkül, a fogamzóképeség megtartása mellett – kiváló eredménnyel járt.

**INTRODUCTION** – Gestational and non-gestational choriocarcinoma, the two types of choriocarcinoma with distinct aetiologies, cannot be differentiated by conventional histological or immunohistochemical methods. In certain cases the verification of the origin of the tumour by molecular biological techniques is essential for prognostic and therapeutic reasons.

**CASE REPORT** – A 22-year-old woman presenting with acute abdominal pain was examined and operated on. During surgery a tumour was found in the right ovary. “Pure” choriocarcinoma was histologically diagnosed and gestational origin was supposed based on the distinct clinical features and histological picture. This was subsequently confirmed by molecular genetic testing. Parallel VNTR (variable number of tandem repeats) analysis by PCR of DNA from the tumour tissue and the patient's peripheral blood was performed. The pattern showed the presence of an allele presumed to be of paternal origin. (Blood sample from the father was not available.) One regimen of Vepesid, Cisplatin and Bleomycin was applied, and more than three years after the diagnosis the patient is free of disease.

**CONCLUSION** – Multidisciplinary cooperation led to an accurate diagnosis and successful treatment. Non-radical surgery with the preservation of fertility followed by proper early chemotherapy provided excellent results.

**ovarialis choriocarcinoma,  
differenciáldiagnózis, DNS-analízis**

**ovarian choriocarcinoma,  
differential diagnosis, DNA-analysis**

dr. Erényi Éva (levelező szerző/correspondent), dr. Simon Károly: Szent Imre Kórház, Patológiai Osztály/  
Szent Imre Hospital, Department of Pathology;

H-1115 Budapest, Tétényi út 12–16. E-mail: erenyie@freemail.hu;

dr. Szigetvári Iván: Országos Gyógyintézeti Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály/  
National Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology; Budapest

dr. Andrikovics Hajnalka, dr. Tordai Attila: Országos Gyógyintézeti Központ, Molekuláris Diagnosztika/  
National Medical Center, Molecular Diagnostics; Budapest

dr. Urbán Márta: Szent Imre Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály/  
Szent Imre Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology; Budapest

Érkezett: 2005. június 30. Elfogadva: 2005. október 4.

**A** choriocarcinoma atípusos cyto- és syncytiotrophoblastok alkotta malignus daganat. Etiológiai szempontból két csoportja ismert: a gesztációs és a nem gesztációs forma.

A gesztációs eredetű choriocarcinoma a gesztációs trophoblastbetegségek közé tartozik, előfordulása gyakoribb 20 éves kor alatt, mint 20–40 év között, 40 év felett pedig – a fogamzóképeséssel párhuzamosan – csökken (1). Kialakulhat normális terhesség, abortusz, mola hydatidosa és partialis mola talaján egyaránt, azonban *ab initio* keletkezése is ismert (1, 2). Lehet az ovariumból kiinduló tumor, vagy megjelenhet a méhtest, petevezeték daganatának áttéteként is az ovariumban.

A nem gesztációs eredetű choriocarcinoma az ovarium germinatív sejtes (csírasejtes) tumorai közé tartozik, gyermek- és fiatal felnőttkorban fordul elő (3). A fogamzóképes korú nőknél a diagnosztika célja a tumor gesztációs vagy germinatív sejtes eredetének eldöntése, ami a terápia szempontjából jelentős (4, 5). Az anamnesztikus adatokon túl a szövettani kép segíthet a döntésben. A nem gesztációs eredetű tumorkok általában más csírasejtes komponenst (komponenseket) is tartalmaznak, ezek jelenléte a részletesen feldolgozott anyagban kizárja a gesztációs eredetet (3). A „tisztá” – más csírasejtes elemet nem tartalmazó –, nem gesztációs eredetű ovarialis choriocarcinoma rendkívül ritka, az irodalomban eddig 30 esetet közöltek (6). A nem gesztációs eredetű choriocarcinoma rosszabb prognózisú és agresszívebb kemoterápiát igényel (3).

A kétféle etiológiájú tumor immunhisztokémiai viselkedése azonos, ezért az esetleges apai DNS kimutatását célzó molekuláris genetikai vizsgálat a jelenleg rendelkezésre álló elfogadott módszer az eredet meghatározására. A polimeráz láncreakción (PCR) alapuló eljárás lehetővé teszi az adott gesztációs tumor „alapját” képező megelőző terhesség vagy mola azonosítását is, amely szintén befolyásolhatja a terápiát (4, 5, 7).

A gesztációs trophoblastbetegségek megjelenésük és viselkedésük alapján meglehetősen heterogének. A betegek három – alacsony, közepes és nagy rizikójú – csoportba sorolhatók a prognózis és a választandó terápia szempontjából (1, 2, 8). Az alacsony rizikójú csoport gyógyulási esélye közel 100%, és a nagy rizikójú csoportban sem rosszabb 85–95%-nál (2, 8). Az egyes csoportokban különböző terápiás protokollok érvényesek (1, 2, 8).

A kemoterápiás éra előtt, a radikális műtéti beavatkozások ellenére is halálos megbetegedés kezelésében áttörést jelentett a methotrexat megjelenése. A germinatív sejtes tumor és a gesztációs eredetű choriocarcinoma korszerű terápiájában átfedések is mutatkoznak. Az elmúlt évtizedekben kialakított kemoterápiás

sémák mellett megtartható a fogamzóképeség az I-es és II-es stádiumú csírasejtes tumorok esetén. A nagy rizikójú csoportba tartozó gesztációs trophoblastbetegségek kezelésében szerepet kap a cisplatin, a bleomycin, az etoposid, a vincristin és ezek kombinációi is (1, 2, 8, 9).

## Esetismertetés

A 22 éves nőbeteg kéthetes amenorrhoea után hirtelen fellépő, görcsös alhasi fájdalom, kollapszus miatt került kórházba. Megelőző szülést, terhességet negált. Felvételekor sápadt volt, anaemiás küllemű, pulzusa szapora, a has érzékeny, de puha, betapintható volt. Jobb oldalon, az uterus mellett és a Douglas-üreg felől is szabálytalan alakú, mintegy kis almányi, igen érzékeny képlet volt tapintható. A terhességi teszt pozitív eredményt adott. Ultrahangvizsgálattal a jobb oldali adnexum helyén 76×61 mm-es kevert echójú képletet, a Douglas-üregben folyadékot lehetett kimutatni. A tünetek és a leletek extrauterin graviditásra utaltak, amely miatt a betegnél laparoszkópos műtetre került sor.

A műtét során a hasüregben vért találtak, a jobb ovarium megnagyobbodott, rupturált. A bal oldali tubát és az uterust éppel találták. A jobb ovariumot részlegesen eltávolították és endometriumbiopsziát végeztek. Az elváltozás chorialis tumor lehetőségét vetette fel, ezért a műtét után szérumbéta-hCG-meghatározást végeztek, ennek eredménye 327 000 IU/l, négy nap múlva a kontrollvizsgálat eredménye 20 000 IU/l volt. Szövettani vizsgálattal choriocarcinomat igazoltunk, ezután a beteget, eseménytelen posztoperatív szak után, további kezelés céljából más intézménybe irányítottuk.

## Szövettan

Reszekátumként összmennyiségében kis almányi, bevértzett, törmelékes szövetdarabok kerültek vizsgálatra. A teljes anyag feldolgozásra került. Különböző mélységből származó, 24 darab metszetet vizsgáltunk, amelyekben ovariumszövet- és idegenszövet-részleteket láttunk, az utóbbiak infiltrálták az ovarium állományát. A kiterjedt területeken a nekrotizált, bevértzett idegen szövet sejtjei atípusos cytotrophoblastok és syncytiotrophoblastok voltak (1. ábra). A jellegzetes szöveti kép mellett más germinatív sejtes tumorkomponens nem láttunk. Máshol az ovarium állományában egy-két follicularis cystát lehetett kimutatni. Körülbelül 2 cm<sup>3</sup>-nyi, apró darabos méhkaparékot is kaptunk vizsgálatra. Az endometriumban szekréción stádiumot találtunk.

A továbbiakban a tumor gesztációs vagy nem gesztációs eredetének eldöntése volt a feladatunk. Anamnesztikus adatok utalhatnak az eredetre, de az egyéb germinatív sejtes tumorkomponens jelenléte megkönnyíti a nem gesztációs choriocarcinoma diagnózisát. Betegünk esetében nem láttunk ilyet a részletesen

A ritka, petefészekben kialakult gesztációs choriocarcinoma esetén alkalmazott kemoterápia később csaknem minden esetben lehetővé teszi a gyermekvállalást.

feldolgozott anyagban. A tiszta choriocarcinoma esetén szövettani, immunhisztokémiai vizsgálattal nem dönthető el az eredet. Biztos eredményt a tumor genetikai vizsgálatától várhattunk.

## Molekuláris genetikai vizsgálat

A tumorszövetben „leggazdagabb” területeket választottuk ki a paraffinos blokkokból vizsgálat céljára. Ezeket a beteg perifériás vérmintájával együtt továbbítottuk az Országos Gyógyintézeti Központ (OGYK) Molekuláris Biológiai Laboratóriumába. A feltételezhető apától szociális okokból nem tudtunk vérmintát szerezni.

A perifériás vérből és a tumorszövetből izolált DNS-mintákból párhuzamos VNTR (variable number of tandem repeats) vizsgálatot végeztek, PCR-módszerrel.

A vizsgált markerek: D3, GATA84B12 tetranukleotid repeat (locus: D3S3045), D4, GATA22G05 tetranukleotid repeat (locus: D4S2366), D16, GATA11C06 tetranukleotid repeat (locus: D16S539), D17, GATA49C09 tetranukleotid repeat (locus: D17S1290). A tumorszövetből és a perifériás vérből izolált DNS-minták a D3 és a D16 jelzésű markerek esetében eltérő mintázatot mutattak, három allél egyidejű jelenlétével. Ennek oka a feltételezett apai allél jelenléte, ugyanakkor ez az eredmény valószínűsíti, hogy a vizsgálatra küldött minta a tumorszövet mellett egészséges anyai szövetet is tartalmazott (2. ábra). A mintázat alapján gesztációs kórfolyamatot valószínűsítettek. A diagnózis pontosítását nagymértékben segítette volna az apától származó DNS-minta.

A tumorszövetből izolált DNS-mintából Y-kromoszóma-specifikus markervizsgálat is történt PCR-módszerrel, amelynek alapján Y-kromoszóma-specifikus DNS jelenléte nem volt valószínűsíthető. Ez utalhat arra, hogy a vizsgált tumor úgy alakult ki, hogy az X-kromoszómát hordozó hím ivarsejt úgynevezett üres petesejtet termékenyített meg (5).

## Terápia

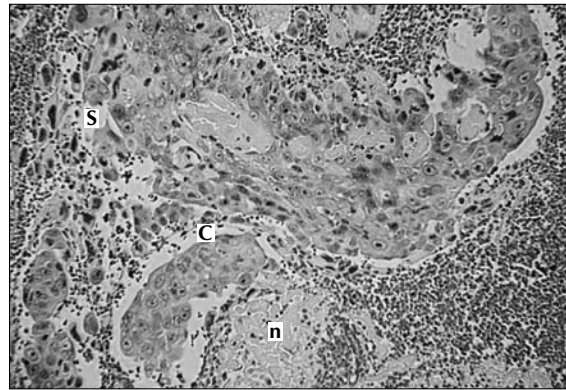
A progresszív betegellátás keretében a beteget a Semmelweis Egyetem Szabolcs utcai szülészeti és nőgyógyászati részlegére (jelenleg: OGYK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika) helyeztük át. A klinikai stádium-meghatározás már itt történt, az elvégzett mellkas-, valamint hasi és kismencedei CT-vizsgálat nem igazolt áttéteket. A beteg anaemiáját 2 E csoport-azonos vértranszfúziójával rendezték.

A terápia megkezdésekor a genetikai vizsgálat eredménye még nem állt rendelkezésre. A páciens egyszeri, kombinált kemoterápiás kezelésben részesült: az 1–5. napon 200 mg vepesid + 20 mg cisplatint, az 1. és 7. napon 30 mg bleomycint kapott infúzióban.

A kemoterápia hatásosságának megítélésére a szérumbéta-hCG-szintjének alakulását kísérték figyelemmel. A tumor felfedezésekor mért szérumbéta-hCG 327 000 IU/l, a műtét utáni 4. napon 20 000 IU/l volt. A citosztatikus kezelés 6. napján a szérumbéta-hCG 16 236 IU/l volt. A kezelés megkezdését követő 22. napon a szérumbéta-hCG 322,3 IU/l, a 165. napon szérumbéta-hCG 0 IU/l volt. A kezelést a beteg jól tolerálta, egy alkalommal fordult elő kollapszus. Az utolsó kontrollvizsgálat 2003 áprilisában ne-

### 1. ÁBRA

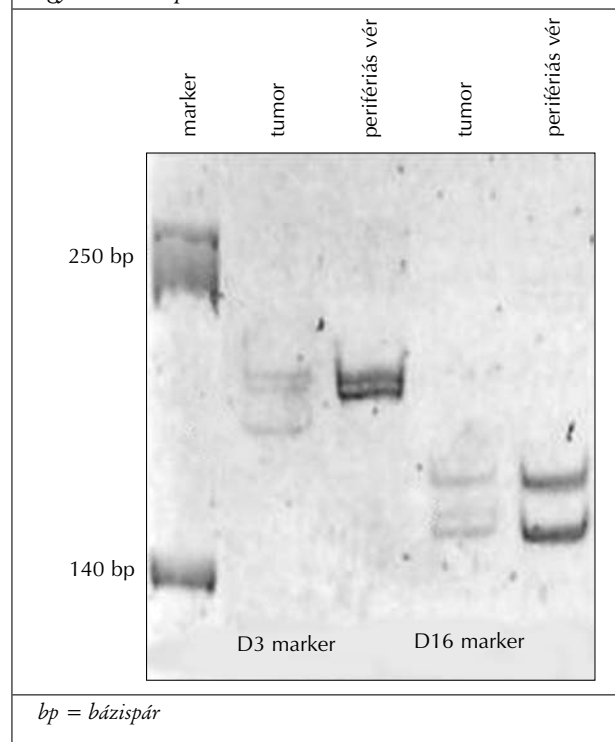
A choriocarcinoma jellegzetes szövettani képe. Atípusos cyto- (C) és syncytiotrophoblastokból (S) álló, bevérzett, göcokban nekrotikus (n) daganatszövet. HE festés, eredeti nagyítás: százszoros



béta-hCG 327 000 IU/l, a műtét utáni 4. napon 20 000 IU/l volt. A citosztatikus kezelés 6. napján a szérumbéta-hCG 16 236 IU/l volt. A kezelés megkezdését követő 22. napon a szérumbéta-hCG 322,3 IU/l, a 165. napon szérumbéta-hCG 0 IU/l volt. A kezelést a beteg jól tolerálta, egy alkalommal fordult elő kollapszus. Az utolsó kontrollvizsgálat 2003 áprilisában ne-

### 2. ÁBRA

Gélektroforézis (8%-os poliakrilamidgél) képe. A PCR-termékeket ethidiumbromidos festéssel és ultravibolya megvilágítással tették láthatóvá. Az anyai vérmintából és a tumorszövetből származó DNS-minták egymáshoz képest eltérő mintázatot mutatnak



gatív eredménnyel zárult. Páciensünk a betegség felfedezését követően immár három és fél éve panasz- és tünetmentes.

## Megbeszélés

A choriocarcinomás betegek a jelenlegi terápiával jól gyógyíthatók, e tekintetben az elmúlt évtizedekben jelentős előrelépés történt. Míg a méhet érintő megbetegedésnél gyakran szükség lehet a méh eltávolítására, a ritka, petefészekben kialakult gesztációs choriocarcinoma esetén a méh megtartása mellett alkalmazott kemoterápia később csaknem minden esetben lehetővé teszi a gyermekvállalást.

Bemutatott esetünkben a szövettani vizsgálat során „tisztá” choriocarcinomat diagnosztizáltunk, alapos átvizsgálással sem találtunk germinatív sejtes daganatra utaló komponenst. Ennek alapján jogosan vetettük fel a tumor gesztációs eredetét, bár a beteg negálta az esetleges terhességet. Feltevésünk igazolására a molekuláris genetikai vizsgálat volt az egyetlen rendelkezésre álló eszköz.

A gesztációs trophoblastbetegségekre alkalmazható séma szerint nagy rizikójú csoportba tartozó betegeknél hatásosnak bizonyult a minimális műtéti beavatkozás után alkalmazott egyszeri, kombinált kemoterápiás kezelés. Esetünk a különböző szinten specializálódott intézmények és tudományágak együttműködését példázza.

## IRODALOM

1. World Health Organization Scientific Group. Gestational trophoblastic disease. Technical Report Series No 692. Geneva: World Health Organization; 1983.
2. Page RD, Kudelka AP, Freedman RS, Kavanagh JJ. Gestational trophoblastic tumors. Comprehensive review. Medical Oncology, PRR, Inc. (1997) on-line: <http://www.cancernetwork.com/textbook/morev23.htm>
3. Tavassoli FA, Devilee P (editors). World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
4. Kaneta Y, Yoshiyama R, et al. Gestational choriocarcinoma whose responsible pregnancy was a complete hydatiform mole identified by PCR analysis with new sequence tagged site primers. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2001;29:504-8.
5. Lorigan PC, Grierson AJ, Goepel JR, Coleman RE, Goyns MH. Gestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed by analysis of tumor DNA. *Cancer Letters* 1996;104:27-30.
6. Goswami D, Sharma K, Zutshi V, Tempe A, Nigam S. Non-gestational pure ovarian choriocarcinoma with contralateral teratoma. *Gynec Onc* 2001;80:262-6.
7. Wake N, Tanaka K, Chapman V, Matsui S, Sandberg AA. Chromosome and cellular origin of choriocarcinoma. *Cancer Res* 1981;41(8):3137-43.
8. Newlands ES. Investigation and treatment of patients with persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours in the United Kingdom. In: Hancock BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA (eds.). Gestational trophoblastic disease. 2nd ed. ISSTD, (2003) on-line: <http://www.isstd.org/gtd>
9. Azab A, Droz JP, Theodore C, et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination in the treatment of resistant high-risk gestational trophoblastic tumors. *Cancer* 1989;64:1829-32.



### 15. FÜVÉSZKERTI UROLÓGUS NAPOK Továbbképző tanfolyam

*Időpont:* 2006. február 24–25.

*Helyszín:* Budapest, Thermal Hotel Helia, 1133 Budapest, Kárpát u. 62–64.

*Fő témakörök:* laparoszkópia, uroonkológia, hólyagműködési zavarok, konzervatív kőkezelés.

*Akkreditáció:* A rendezvény kreditpontértéke: 30 pont.

*Tudományos információ:* Dr. Hamvas Antal, Dr. Nyirády Péter, Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika. E-mail: [hamvasdr@freemail.hu](mailto:hamvasdr@freemail.hu), [nyiradyp@hotmail.com](mailto:nyiradyp@hotmail.com).