

# RAK REPRODUKTIVNIH ORGANOV

Vladan Rajić

## UVOD

Tumorji v medenici lahko izvirajo iz genitourinarnega trakta, gonad, mehkih tkiv ali kosti. Ocenjujejo, da je 65–80 % tumorjev jajčnika benignih. Malignih tumorjev jajčnika je sicer za 1–2 % vseh malignih tumorjev otrok in mladostnikov. Maligni tumorji jajčnika izvirajo v 60–90 % iz germinativnih celic, v 10–12 % iz stromalnih, v 5–10 % pa iz epiteljskih celic. Maligni tumorji testisov obsegajo 1–2 % vseh primerov malignih tumorjev otrok in mladostnikov in 2–3 % vseh primerov solidnih malignih tumorjev pri dečkih in mladostnikih. V 70–90 % izvirajo iz germinativnih celic, 10–30 % pa je stromalnih tumorjev, gonadoblastomov in infiltracij testisov pri levkemijah in limfomih (1, 2).

## EMBRIOGENEZA IN HISTOGENEZA TUMORJEV GONAD

Prevladuje mnenje, da tumorji germinativnih celic izvirajo iz skupne praspolnih celic. Čeprav je spol zarodka genetsko določen že ob oploditvi, se gonade ne razlikujejo vse do 7. tedna razvoja. Gonadi se najprej pojavita kot spolna (gonadna) grebena, ki nastaneta s proliferacijo celomskega epitelijskega kondenzacije okoli ležečega mezenhima. Praspolne celice nastajajo med entodermalnimi celicami stene rumenjakevega mehurčka v 4. tednu razvoja. Z ameboidnim gibanjem nato potujejo vzdolž dorzalnega mezenterija spodnjega dela črevesja. V primitivno gonado pripotujejo v začetku 5. tedna in vdrejo v spolni greben v 6. tednu razvoja.

Gibanje posredujeta receptor *c-kit*, ki je tudi na praspolnih celicah, in njegov ligand (*faktor matičnih celic*). Slednji usmerja gibanje praspolnih celic od rumenjakevega mehurčka do spolnega grebena. Motnje v omenjenem gibanju so najverjetneje vzrok za nastanek zunajgonadnih tumorjev germinativnih celic.

Ko prispejo v spolni greben, je razvoj praspolnih celic (od 7. tedna naprej) odvisen od spola zarodka. Razvoj moških spolovil spodbuja beljakovina, katere zapis je na kromosomu Y (testis determinirajoči faktor); ženska spolovila pa nastajajo, ko te beljakovine ni (3, 4).

Gonade torej vsebujejo tri vrste celic, iz katerih lahko izhajajo tumorji: germinativne celice, celice kličnih povezok (izhodišče stromalnih tumorjev) in celomski epitelij, ki obdaja jajčnike (izhodišče tumorjev epitelijskega tipa).

Natančna histološka opredelitev tumorjev je ključna za načrtovanje zdravljenja. Tabela 1 kaže histološko razdelitev gonadnih in zunajgonadnih tumorjev pri otrocih in mladostnikih (5).

*Tabela 1. Histološka razdelitev gonadnih in zunajgonadnih tumorjev pri otrocih in mladostnikih (5).*

Ovarijski	Testikularni
Germinativnih celic Teratom zreli (solidni, cistični) nezreli s komponento malignega germinativnega tumorja s komponento malignegasomatskega tumorja (skvamozni karcinom, glioblastom, itd.) Disgerminom entodermalni sinusni tumor (tumor rumenjakeve vrečke) embrionalni karcinom mešani maligni tumor germinativnih celic horiokarcinom gonadoblastom poliembrion Negerminativni tumorji Epitelijski (serozni, mucinozni) Stromalni tumorji kličnih povezokv (granulozni, Sertoli-Leydig, mešani)	Germinativnih celic Entodermalni sinusni tumor (tumor rumenjakeve vrečke) Embriionalni karcinom Teratom Teratokarcinom Gonadoblastom Drugi (seminom, horiokarcinom, mešani maligni tumor germinativnih celic) Negerminativni tumorji Stromalni tumorji kličnih povezokv (Sertolijevih in Leydigovih celic) <b>Zunajgonadni</b> Teratom (sakralni, mediastinalni, retroperitonealni, pinealni, itn.) ± entodermalni sinusni tumor ± embrionalni karcinom

## TUMORJI JAJČNIKA

### Tumorji germinativnih celic

**Zreli teratom** je najpogostejši tumor germinativnih celic pri pediatričnih bolnikih. Sicer je benign in se pojavlja v 38,6 % vseh primerov tumorjev jajčnika. Skoraj v 100 % je enostranski. Zdravilni ukrep je ooforocistektomija, pri kateri se poskuša ohraniti čim več neprizadetega tkiva jajčnika. Izjemoma, in sicer ob zapletih, kot sta torzija in ruptura prizadetega jajčnika, ali če je tumor velikanski in prerašča tkivo jajčnika, je umestna ooforektomija (5–7).

**Nezreli teratom** je hudo maligni tumor predpubertetnih otrok, povprečno starih 11 let, in ga najdemo v 11 % vseh primerov tumorjev germinativnih celic. Kljub temu da sta klinična slika in izvid slikovne preiskave lahko podobna tistima pri zrelem teratomu, je klinični potek povsem drugačen. Začetnemu kirurškemu zdravljenju, katerega cilj je čim večja odstranitev s tumorjem prizadetega tkiva (celo enostranska salpingooforektomija), se pridruži še kemoterapija s kombinacijo raznih zdravil (vinkristin, aktinomycin D, ciklofosamid, metotreksat). Nezreli teratom je relativno neobčutljiv na obsevalno zdravljenje. Brez agresivnega zdravljenja je umrljivost zelo velika, kar 75-odstotna (5, 7, 8).

**Disgerminom** je diagnoza v 16 % vseh primerov tumorjev germinativnih celic in v 11 % vseh tumorjev jajčnikov pri otrocih in mladostnikih. Je malo maligni, v do 20 % obojestranski in hormonsko neaktiven, če le ne vsebuje mešanih germinativnih tumorskih celic, kot so npr. celice horioepitelioma. Povprečna starost bolnikov ob diagnozi je 22 let. Nekateri histološki znaki – izrazita atipija celic, množične mitoze, nikakršna infiltracija tumorja z levkociti – so slabi napovedni dejavniki. Tumor lahko zgodaj zaseva v regionalne bezgavke (retroperitonealne in paraaortalne, pozneje tudi v mediastinalne in supraklavikularne) pa tudi v jetra in pljuča. Zdravljenje je predvsem kirurško in obsevalno, kombinirano lahko še s kemoterapijo (cisplatin) (5, 7–9, 14).

**Embrionalni karcinom** obsega 8 % vseh primerov tumorjev germinativnih celic. Povprečna starost ob diagnozi je 14 let. Najpogosteje se pokaže z akutno bolečino v trebuhu ali kot tipna masa v trebuhu. Ker tumor vsebuje celice, ki so zelo podobne sinciotrofoblastnim, sta ravni  $\beta$ -hCG in  $\alpha$ -fetoproteina zvišani in ju lahko uporabljamo kot tumorska markerja. Zaznavni so naslednji klinični znaki hormonske aktivnosti tumorja: prezgodnja puberteta, hirzutizem in amenorea. Najpogosteje je enostranski, vendar se lahko širi v peritonej in zaseva v regionalne bezgavke, pljuča in jetra. Kljub kirurškemu zdravljenju je preživetje le 50-odstotno, kar je posledica mikroskopskih zasevkov. Nekateri onkološki centri priporočajo dodatno zdravljenje s kemoterapijo na osnovi cisplatina (5, 10, 13, 14).

**Entodermalni sinusni tumor (tumor rumenjakeve vrečke)** je najbolj agresiven tumor germinativnih celic. Povprečna starost bolnikov ob diagnozi je 19 let. Skoraj pri vseh je zvišan nivo  $\alpha$ -fetoproteina. Najpogosteje se tumor pokaže z akutno bolečino v trebuhu ali kot tipna masa v trebuhu. Zelo hitro se lahko regionalno razrašča in zaseva v bezgavke, pljuča ali jetra, redko v kosti. Po uvedbi kemoterapije, zasnovane na cisplatinu, se je ob kirurškem in radioterapevtskem zdravljenju preživetje povzpelo na do 80 % (5, 7, 15).

**Horiokarcinom** je izredno redek, a običajno smrtonosen, z lastnostma hitre rasti in zelo zgodnjega zasevanja (v pljuča, jetra in možgane). Izloča

$\beta$ -hCG in se klinično lahko kaže s prezgodnjo puberteto. Gestacijski horio-karcinom je odziven na terapijo z metotreksatom, negestacijska oblika pa slabše, zato je tudi prognoza slabša (2, 5, 8).

**Gonadoblastom** je redek tumor, zgrajen iz germinativnih in stromalnih celic. Najpogosteje nastane pri najstnicah in pri bolnikih z gonadno disge-nezo XY ali, vendar redkeje, pri bolnicah z mozaicizmom 45, X0/46, XY (bolnice s Turnerjevim sindromom) (2, 5).

**Stromalni tumorji ključnih povezokv** so skupina tumorjev, ki izhajajo iz ne-germinativnih celic jajčnika, in sicer granuloznih, Sertolijevih ali Laydigovih celic. Več kot polovica tumorjev iz te skupine je hormonsko aktivna. Tumorji granuloznih celic se lahko pokažejo kot izoseksualna prezgodnja puberteta. Tumorji Sertolijevih-Leydigovih celic izločajo androgene, ki pri ženskah po-vzročajo klinično sliko androgenizacije (2, 5, 8, 9).

## **MALIGNI TUMORJI VULVE IN VAGINE**

Med primeri malignih tumorjev vulve in vagine prevladujejo sarkomi, in sicer embrionalni rabdomiosarkom nožnice, redkejši so adenokarcinomi in še redkejši skvamoznocelični karcinomi. Terapija je kombinirana (kirurška, radioterapija in kemoterapija) (1, 2).

## **MALIGNI TUMORJI MATERNIČNEGA VRATU IN TELESA**

Karcinom materničnega vratu je v otroštvu izjemno redek, v materničnem telesu pa se pojavlja embrionalni rabdomiosarkom (1, 2, 5).

## **TESTIKULARNI TUMORJI**

Testikularni tumorji so redki in jih je za 2–3 % vseh solidnih malignih tumorjev pri dečkih in mladostnikih (2, 5). Glavni nevarnostni dejavnik zanje je nespuščeni testis (le-ta zveča ogroženost za kar 10–50-krat). Poročajo, da kar v 85 % nespuščenih testisov najdejo patološke histološke spremembe v zgradbi germinativnih, tubularnih ali Sertolijevih celic. 8–22 % nespuščenih testisov v trebušni votlini prispeva 45 % vseh malignih testikularnih tumorjev. Značilno je, da sta najpogostejša tipa tumorja pri nespuščenih testisih semi-nom in embrionalni karcinom, ki se pojavljata povprečno v starosti 30–40 let. Zaradi tega se priporoča orhidopeksija zgodaj v otroštvu, in sicer med 6. in 18. mesecem starosti (16, 17). V 70–90 % primerov gre za tumorje germi-nativnih celic. Dve tretjini primerov germinativnih tumorjev pripadata entoder-malnemu sinusnemu tumorju (tumorju rumenjakeve vrečke), v manjšem deležu pa gre tudi za teratom. Klinično se tumor kaže kot nepravilna

skrotalna masa, pri kateri poskus transiluminacije ne uspe, razen ko tumor spremlja reaktivna hidrocela (v 20 %). Tumorji zasevajo v bezgavke (retroperitonealne in mediastinalne). V diagnostični obdelavi je obvezna določitev ravni tumorskih označevalcev  $\beta$ -hCG in  $\alpha$ -fetoproteina. V tabeli 2 so prikazane klinične značilnosti pediatričnih tumorjev testisa (2, 5, 18).

*Tabela 2. Klinične značilnosti pediatričnih tumorjev testisa.*

Vrsta tumorja	Povprečna starost (leta)	Pogostost (%)	Značilnosti
Entodermalni sinusni tumor (tumor rumenjakove vrečke)	2	26	najpogostejši maligni tumor testisa; označevalec: $\alpha$ -fetoprotein; 85 % je stadij I; kemoterapija je rezervirana za napredovale stadije ali ponovitev bolezni
Teratom	3	24	slaba diferenciacija brez vpliva na maligni potek; kirurško zdravljenje pogosto zadošča
Embrionalni karcinom	pozna najstniška	20	redko pri mlajših otrocih; $\alpha$ -fetoprotein $\pm$ $\beta$ -hCG; kombinirano zdravljenje (kirurško, radioterapija in kemoterapija)
Teratokarcinom	pozna najstniška	13	v 80 % stadij I; 75-odstotno preživetje po kirurškem zdravljenju; bolnika z napredovalo boleznijo se zdravi s kombinirano terapijo
Gonadoblastom	5–10	< 1	pridružene motnje v spolnem razvoju; obojestranski pojav v 30 %; obojestranska gonadektomija je terapija izbire
Drugi (seminom, mešani tumor germinativnih celic, horiokarcinom)	posamezni primeri	16	redko pri otrocih

**Entodermalni sinusni tumor (tumor rumenjakove vrečke)** Je najpogostejši maligni tumor testisa. Otroška oblika tumorja je za razliko od oblike pri odraslih histološko opisana kot »čista«, kar pomeni, da vsebuje samo eno maligno komponento (pri odraslih je malignih komponent več). Preživetje se je izboljšalo, potem ko so radikalni orhidektomiji pridružili še retroperitonealno limfadenektomijo. Po radikalni orhidektomiji bolnike spremljamo

z določanjem  $\alpha$ -fetoproteina ter z občasnimi slikovnimi preiskavami trebuha in prsnega koša. Otroci, pri katerih je ugotovljena napredovala bolezen, potrebujejo postoperativno kemoterapijo, ki naj bi vsebovala cisplatin, vinblastin in bleomicin (5, 16, 18, 19).

## LITERATURA

1. Young JL, Ries LJ, Silvelberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986; 58: 598–603.
2. Breen JL, Bonamo JF, Maxson WS. Genital tract tumors in children. *Ped Clin N Am* 1981; 28: 355–67.
3. Strohmeyer T, Reese D, Press M, Ackermann R, Hartmann M, Slamon D. Expression of the C-kit proto-oncogene and its ligand stem cell factor (SCF) in normal and malignant human testicular tissue. *J Urol* 1995; 153: 511–4.
4. Lamb DJ. Growth factors and testicular development. *J Urol* 1993; 150: 583–7.
5. Cushing B, Perlman EJ, Marina NM, Castleberry RP. Germ cell tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1116–38.
6. Siegel MJ. Pelvic tumors in childhood. *Radiol Clin N Am* 1997; 35: 1455–75.
7. Ulbright TM. Gonadal teratomas: a review and speculation. *Adv Anat Pathol* 2004; 11: 10–23.
8. von Allmen D. Malignant lesions of the ovary in childhood. *Sem Ped Surg* 2005; 14: 100–5.
9. La Vecchia C, Draper GJ, Franceschi S. Childhood nonovarian female genital tract cancers in Britain, 1962–1978. Descriptive epidemiology and long-term survival. *Cancer* 1984; 54: 188–92.
10. Lara-Torre E. Ovarian neoplasias in children. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002; 13: 47–52.
11. Morowitz M, Huff D, von Allmen D. Epithelial ovarian tumors in children: a retrospective analysis. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 331–5.
12. Cangir A. Malignant genital tract tumors in children. *Curr Probl Cancer* 1986; 10: 301–41.
13. Merras-Salmio L, Vettenranta K, Mottonen M, Heikinheimo M. Ovarian granulosa cell tumors in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 145–56.
14. Stern JW, Bunin N. Prospective study of carboplatin-based chemotherapy for pediatric germ cell tumors. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 163–7.
15. Marina N, Fontanesi J. Treatment of childhood germ cell tumors: review of the St. Jude experience from 1979 to 1988. *Cancer* 1992; 70: 2568–74.
16. Young R, Scully R. Germ cell tumors: nonseminomatous tumors, occult tumors, effects of chemotherapy in testicular tumors. Chicago: ASCP Press, 1990: 37.
17. Giwercman A, Grinsted J, Hansen B, Jensen OM, Skakkebaek NE. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. *J Urol* 1987; 138: 1214–6.
18. Ross JH, Rybick L, Kay R. Clinical behavior and contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal testis tumor registry. *J Urol* 2002; 168: 1678–9.
19. Schlatter M, Rescorla F, Giller R, Cushing B, Vinocur C, Colombani P. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg* 2003; 38:
20. Rogers PC, Olsen TA, Cullen JW, Billmire DF, Marina N, Rescorla F, et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stage I/II ovarian malignant germ cell tumors: a Pediatric Intergroup study (POG 9048/CCG 8891). *J Clin Oncol* 2004; 22: 3563–9.