

A hámeredetű petefészekrák – összegzés

BŐSZE PÉTER DR., PÁLFALVI LÁSZLÓ DR.

Dél-pesti Centrumkórház- Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

A petefészekrákok három csoportra oszthatók: a hámeredetű, a csírasejtes és az ivarléc-alapállomány eredetű rákokra. Az utóbbi kettő az összes petefészekrák 5%-át teszi ki. Az esetek zöme tehát hámeredetű.

A gyakorlatban hámeredetűnek nevezzük a petefészekben keletkezett rákot, függetlenül attól, hogy a petefészek saját sejtjeiből vagy odakerültekből indul ki.

Négy alapformát különböztetünk meg: a savós, a nyákos, a méhhámszerű és a világos sejtest. Elkülönítünk továbbá örökletes és szokványos rákot. A korábbi I-es és II-es formájú petefészekrák-csoportosítást már nem alkalmazzuk.

■ GYAKORISÁG, TÚLÉLÉSI ARÁNY

A hámeredetű petefészekrák a nőgyógyászati rákok (beleértve az emlőrákot is) leggyakoribb haláloka Európában. A fejlett országokban az emlőrák után a második leggyakoribb rák. Népszerűségi gyakorisága 1–2%. A 30 évnél fiatalabbaknál nagyon ritka, utána mind gyakoribb, a legtöbb 50–70 éves korban keletkezik.

A betegség >70%-át előrehaladott állapotában fedezzük fel, mert tünetszegényen fejlődik, szóródik a hasban, ezért „néma gyilkosnak” (silent killer) is nevezik. Az előrehaladt betegségben szenvedők öt éves túlélési aránya ~25%. Kezelésük kezdetben hatásos, többségük daganatmentessé tehető, de a rák csakhamar kiújul, és a kezelés már kevésbé eredményes. Ezzel ellentétben a kezdeti petefészekrákok kórjósolata jó: az I. stádiumú betegeknek az öt éves túlélési arány ~90%, a II. stádiumúaknál ~70%.

■ KOCKÁZATI TÉNYEZŐK

A hámeredetű petefészekrák kialakulását több minden befolyásolja.

- Szorosan összefügg az élethossznyi tüszőrepedéssel; ha sok (korai serdülés, késői változókor, kevés szülés, rövid idejű szoptatás), fokozódik a veszély. A tüszőrepedés gyulladásos (proinflammator) választ vált ki a méhkürt petefészeki végében, amely átalakulhat rosszindulatúvá.

Ha sokszor történik (gyakori tüszőrepedés), nagyobb a veszély.

- Családi érintettség; emlő- és petefészekrák előfordulása a családban, kivált első fokú rokonoknál. Ez a legjelentősebb hajlamosító tényező.
- Bizonyos nőgyógyászati betegségeknél (méhnyálkahártya-szűzesség [endometriosis], soktömlős petefészek, idült kismencedei gyulladás) gyakoribb a petefészekrák (lásd 17. oldal).

Megjegyzés. A méhnyálkahártya-szűzességek 5–15%-ában keletkezik hámeredetű petefészekrák; rendszerint fiatalabb korban és korai állapotban fordul elő. Nem bizonyított, hogy a méhnyálkahártya-szigetek eltávolításával csökkenthető a veszély (1), ami közös kórkiakulásra utal.

- Egyéb kockázati tényezők: dohányzás, környezeti hatások, elhízás, talkum stb. (lásd 17. oldal). Rostdús, D-vitaminban gazdag étrend, sok mozgás csökkenti a petefészekrák keletkezését, a leghatásosabban a fogamzásgátló tabletták szedése.

■ TŰNETEK, MEGNYILVÁNULÁS

A határeseti, a korai és az előrehaladott petefészekrákos betegek 16, 7 és 4%-a tünetmentes. Gyakran csak jellegtelen alhasi kellemetlenségek jelentkeznek. Az előrehaladott petefészekrák tünetei sem jellemzők: hasi kellemetlenség/fájdalom, puffadás a leggyakoribb; vérzészavar, étkezési nehézség, teltségérzés, a hastérfogat növekedése jóval ritkább. Előfordulhat vizelési panasz (sürgősségi, gyakori vizelés), ha a daganat nyomja a hólyagot. Ritka a lábduzzanat kismencedei vérrögösödés miatt. Gyomor-, bélpanaszok (hányinger, hányás, hasmenés vagy székrekedés) inkább későbbi tünetek, miként a fogyás és a fáradtságérzés is, valamint a hasvíz megjelenése, esetleg a daganat (keménység) tapinthatósága a hasban.

A petefészekráknak tehát általában vannak tünetei, de nem jellegzetesek, nagyon enyhék, sokszor alig észlelhetők, ezért mondjuk, hogy „némán” fejlődik. A tünetszegénység és jellegtelenesség miatt ismerjük fel a daganatok többségét előrehaladott állapotban.

Lényeges, hogy a nőgyógyász gondoljon a petefészekrákra enyhén, nem jellegzetes tüneteknél is, kivált a veszélyeztetett nőknél. Érdemes erre az asszonyok figyelmét is felhívni.

■ SZÚRÉS

A petefészekszűrés célja a rák korai állapotban való felismerése, a petefészekrák eredetű halálozás csökkentése. A szűrés népszerűségi szinten nem megoldott, noha rendkívüli erőfeszítéseket tettek, és nagyon sok pénzt fektettek bele. Szűrésre a CA125 és más daganatjelzőket, valamint a hüvelyi ultrahangvizsgálatot használták; ezeket külön-külön és sokféle együttesben is alkalmazták, de a halálozás számottevően egyikkel sem csökkent (*lásd 17. oldal*); viszont jelentősen nőtt a felesleges beavatkozások, vizsgálatok, műtétek száma (2).

Sajátos a ROCA-módszer (*Risk of Ovarian Cancer algorithm – ROCA*). Lényege: a CA125 egyedi értékének az emelkedését veszi figyelembe: például egy év alatt 13 U/ml-ről 27 U/ml értékre emelkedik, noha mindkettő az élettani értékeken belül van, mégis kórosnak értékeli, mert korai petefészekrákot jelezhet. Ha az érték emelkedik, hüvelyi ultrahangvizsgálat szükséges – ezt nevezük kétlépcsős szűrésnek. A vizsgálatok csak részben lezártak. Az átlagnépességben nem csökkent a petefészekrák eredetű halálozás, de családi petefészekrákos esetekben sokkal több a korai stádiumban felismert daganat (3). A ROCA-módszer hosszú távú hatékonyságának megítélése – csökkenti-e a halálozást? – még várat magára.

Megfontolások.

- A népesség szűrése a petefészekrák korai felfedezésére nagyon is kívánatos. Az I. stádiumú betegek 90%-a gyógyítható, a II. stádiumúak ötéves túlélése 70%, a III–IV-ban lévőkké azonban csak 20% – a petefészekrákok 80%-át III–IV. stádiumban ismerjük fel. Számítógépes kísérletek igazolták, hogy a petefészekrák korai felismerése 10–30%-ban hosszabbítaná a túlélést, és kifizetődő (4).
- A petefészek megfelelő szűrési módszere szigorúan meghatározott. Mivel a petefészekrák előfordulási aránya 1/2500, a szűréshez nemcsak igen érzékeny ($\geq 75\%$), hanem rendkívül fajlagos ($\geq 99,7\%$) módszer szükséges – a 10%-os előrejelző érték (10 műtéttel legalább 1 rák felfedezése) csak így érhető el. A fajlagosság javításával csökkenthetők a felesleges beavatkozások. A nagy-kockázatú népesség (örökletes petefészekrák) szűrésénél mások a követelmények, mivel jóval gyakoribb a petefészekrák.
- A sikeres petefészekszűréshez elméletileg elsősorban a magasfokú savós petefészekrákok korai felismerése szükséges, mivel az előrehaladott petefészekrákok zömét ezek adják. Kérdés: ezen rákok korai felismerése is olyan kedvező túlélési arányú lenne-e, mint az olyan I–II. stádiumú petefészekrákoké, amelyekben alacsonyfokú stb. rákok is vannak.
- Időelőnyhiba* (lead-time bias). A szűrési eredmények értékelésénél figyelembe kell venni az időelőnyt*, azt az időtartamot, amely a koraitól az előrehaladott rák kialakulásáig tart. Ennyi idővel akkor is hosszabb a túlélés, ha a szűrés nem befolyásolja. A beteg hosszabban él, noha ez nem a szűrés következménye.

Egyéb szűrési lehetőségek:

- Más fehérjejelzők. Több mint 110 félért vizsgáltak egyedileg, a CA125-tel együtt vagy más együttesekben. Közülük a HE4, a transztiretin, a CA15.3 és a CA172.4 terjedt el leginkább; a HE4-et a gyakorlatban is alkalmazzuk: néhány esetben felfedezi a CA125 által nem felismert petefészekrákot. A CA15.3 és a

CA172.4 a MUC1 nyákfehérje két különböző antigenitású változata. Szokványos szűrésre nem váltak be.

- Sajátellenanyagok (autoantibodies). A hibás gének által kódolt kóros fehérjékkel szemben a szervezetben azonnal ellenanyagok képződnek, sokszor már a méhkiűrt-, petefészekrákok kezdetekor, amikor a ráksejtekről levált fehérjejelzők mennyisége még elenyésző.

A hámeredetű petefészekrákokban előforduló sokféle kóros fehérje ellenanyagát vizsgálták; elsődlegesen a kóros p53 ellenanyagot, mivel a TP53 gén hibája a leggyakoribb; a magasfokú savós rákok 96%-ában fordul el. A klinikai vizsgálatok arra mutattak rá, hogy az ellenanyagok kimutatásával a rákos átalakulás hónapokkal, akár egy-két évvel korábban jelezhető, mint a CA125-mérésével (5). Hasonló megfigyeléseket tettek többek között az EpCAM-, IL8-, PLAT-, MDM2-, cMYC-, HOXA7-ellenanyagokkal is.

Összegezve megállapítható, hogy az ilyen ellenanyagok mérésével a daganatok jóval korábban és érzékenyebben fedezhetők fel, mint más módszerrel, és csaknem 100%-os fajlagossággal. Természetesen csak azokat a daganatokat jelzik, amelyekben az adott gén hibás, és kóros fehérjét képez. Helyük a szűrési gyakorlatban még kísérleti szinten van. A jövő egyik legígéretesebb lehetősége.

- Genetikai jelzők. Négyfélért vizsgálnak esetleges alkalmazásra. Ezek a rákos átalakulás kezdetén már jelen vannak, ezért jóval korábban, hónapokkal, évekkel hamarabb jelezhetik a petefészekrákot, mint a ráksejtekről levált fehérjejelzők. Fajlagosságuk csaknem 100%-os, és természetesen csak azokat a daganatokat jelzik, amelyekben előfordulnak. A gyakorlatban elsősorban a CA125-vizsgálat kiegészítéseként jönnek szóba – jelenleg mindig kísérleti szinten van.

- Keringő daganat-DNS*. A daganatokból kiszabadult DNS-részek nemzetközi neve: circulating tumor DNA (ctDNA). Ezek könnyen elkülöníthetők a nyiroksejtek DNS-étől, mert jóval kisebbek: 140–170 bázispárnnyi szakaszok. Elsősorban a sejtvégzet folyamatok szakadnak le. Megfelelő módszerekkel (deep sequencing and droplet digital polymerase chain reaction, PCR) ezekből a rövid szakaszokból is kimutathatók a génhibák, az ép vázlat elvesztése, a DNS-metilézés, a másolatszám-módosulat (copy number variation) és az egynukleotidos módosulatok is. A szűrés szempontjából a TP53 génhiba a legjelentősebb; hasznosan kiegészítheti a CA125-tel végzett szűrést. Össze is állítottak több daganatjelzős vizsgálatálcát (CancerSEEK), melynek segítségével a petefészekrákot 85%-ban a CA125 és a TP53-hiba közösen igazolta (6). A kettő együttes vizsgálatának érzékenysége tehát meghaladja a megkívánt (75%) érzékenységi szintet.
- DNS-metilézés. A daganatgátló gének túlmetilézése (csökkent kifejeződése), valamint az onkogének csökkent metilézése (fokozott kifejeződése) gyakori a petefészekrákokban; a túlmetilézés főleg az előrehaladott rákokban figyelhető meg. A BRCA1 fokozott metilézése ~10%-ban fordul elő – HR-hiányos állapot keletkezik.

A metilézés-fajlagos PCR (Methylation-specific PCR (MSP) módszer rendkívül érzékeny: egyetlen metilézett vázlatot is képes felismerni; alkalmas a keringő szabad DNS-ek (cell-free DNA, cfDNA) metiléztségi vizsgálatára is. A metilézett szabad DNS-ek kimutatásával a petefészekrákok egészen kezdeti szakaszukban és >90%-os fajlagossággal ismerhetők fel.

- Mikro-RNS (miRNS) microRNA (miRNA). Rövid, 18–24 nukleotidból álló, nem kódoló, egyláncú RNS-szakasz; gátolja a génkifejeződést az átírt mRNS fordításának megakadályozásával; kapcsolódik az mRNS-hez. Egyetlen miRNS számos gént

szabályoz, többnyire valamely biológiai folyamatban (például jelközvetítés) részt vevő géneket. Feltehetően ~1000 miRNS van, ezek több ezer gén tevékenységét irányítják, jellegzetesen egymással összehangolva. A miRNS vagy az Argo2 (Argonate 2) dajkaféhérjéhez kötődve kering, ellenállva a ribonukleázoknak, avagy a sejtkülső tér hólyagcsáiban (extracellular vesicles, EVs) van.

Miután a mikro-RNS-ek együttesen hatnak, valószínűleg, hogy egyetlen mikro-RNS jelző lehet, hálózatos vizsgálata (neural network) viszont nagyon is alkalmas a daganatok felismerésére: érzékenysége 75%, fajlagossága 100%. A CA125-től független jelző (4).

- Váladék-DNS. A petefészekrák és a méhkürt szoros kapcsolata miatt a méhkürt váladékába is vannak daganat-DNS-ek, amelyek a méhen keresztül kifolynak a hüvelybe. Ezek a kerin-gő-DNS-ekhez hasonlóan vizsgálhatók a hüvelyváladékban (tampon), a méhnyaki (PapSEEK) és a méhüregi váladékban, például folyadék alapú kenetvizsgálatból (moleculár Papanicolaou [Pap] tests). Minél feljebből veszünk váladékot, annál nagyobb a találati biztonság. Általában több génhibát, génhiany együttesét vizsgálják. A fajlagosság 100%-os, de az érzékenység nem elegendő. Kérdés, hogy a kimutatott génhiba rákot jelez-e, avagy a gyakori kóros sejtekből származik – tisztázásához vizsgálatok szükségesek.

Összegzés. A népességi petefészekszűrése, noha nagyon is szükséges, a jelenlegi módszerekkel nem javasolt; a nemzetközi és a hazai útmutatók is ellenzik. A módszerek fajlagossága ugyan megfelelő, a kétféle megközelítés (molekulajelző, ha pozitív, képkalkotó vizsgálat) tetszetős is, de az érzékenység a betegség ritka előfordulása miatt nem elegendő. A veszélyeztetettek szűrése azonban helyénvaló – a petefészekrák közöttük jóval gyakoribb (lásd örökletes petefészekrák). Költséghatékony szűrés rendkívül fajlagosság első jelzőtől és jóval érzékenyebb képkalkotó (második) vizsgálatról várható.

Gyakorlati tanács: ha bármilyen okból CA125-meghatározást végzünk, az eredmény megőrzése lényeges: későbbi vizsgálatok összehasonlítási alapja lehet.

■ MEGELŐZÉS

A megelőzés lehetőségeinek alkalmazása függ az életkortól, genetikai kockázattól, a fogamzási igénytől, valamint a sebészi beavatkozás kockázatától és a folyamatosan bővülő tapasztalatoktól. A kérdést a 17–18. oldalon részleteztük. Csupán azt emeljük ki, hogy a fogamzásgátló tabletták sokéves szedése hatásosan véd a petefészekráktól.

A függelékek eltávolításának kérdése méheltávolításkor. A jóindulatú betegségek miatt végzett méheltávolítás ma is a leggyakoribb nőgyógyászati műtét. Sok évtizedes a vita a függelékek egyidejű eltávolításáról a petefészekrák megelőzésére. Az utóbbi egy-két évtizedben az épek látszó petefészek megtartása került előtérbe, mivel ennek számos előnyét figyelték meg. Az irodalmi adatok nem egységesek, a gyakorlat szempontjából a következők állapíthatók meg.

- A petefészek eltávolítása a méh kivételkor csökkenti a petefészekrák kialakulását; a kockázati arány az átlagnépességben 0,12; ennek alapján javasolják a petefészek kivételét (7). Minél gyakoribb a petefészekrák valamely népességben, annál kifeje-

zettebb a védőhatás. A petefészek eltávolítása bizonyítottan csökkenti az emlőrákok veszélyét is. Az irodalomban ezt a szempontot nem elemzik mélyrehatóan.

- A petefészek kivételének számos hátránya van (lásd 18. oldal). Ezek mindenkor mérlegelendők. A kiegészítő függelékeltávolítás műtéti szövődményei (vérzés, sérülés) nem számottevők.
- Új megvilágításba helyezi a kérdést az, hogy a petefészekrákok zömét kitevő és a petefészekrákok miatti halálozásért leginkább felelős magasfokú savós rákok valószínűleg a méhkürtből erednek. Ezért elegendő a méhkürtök eltávolítása, amelynek hátránya jóformán nincs, a műtéti megterhelés és a szövődmények elhanyagolhatók, és kúrtfolyadékgyülem sem keletkezhet. Ez a módszer folyamatban lévő tanulmányok tárgya.

Összegezve: A petefészek- és emlőrák szempontjából átlagos kockázatú betegek jóindulatú betegség miatti méheltávolításánál nem helyénvaló az épek látszó és még szabályosan működő (rendszeres havivérzés) petefészek eltávolítása, ha nem fokozott az emlőrák veszélye. A méhkürt méhen kívüli részének kivétele vagy az alsó rojtkivágás* (distal fimbriectomy) viszont szükséges; az utóbbi általában elegendő, ha nincs családi terhelttség. Sarkalatos a petefészekhez kapaszkodó rojt (fimbria ovarica) kivágása. A méhkürtcsomoklás lehetőségét, mint a petefészekrák megelőzésének módját, mindig tárgyaljuk meg a beteggel. Műtéti kockázata jóformán nincs, az asszony egészségére sem hátrányos. Lényeges, hogy a petefészek vérellátása ne sérüljön; a megfelelően végzett műtéttel nem károsodik a petefészek tevékenysége.

Ha a petefészek nem működnek és/vagy nem épek, eltávolításuk feltétlenül javasolt: bizonyított, hogy csökkenti az emlőrák kockázatát, és megkönnyíti a hormonkezelést. Ha eltávolítjuk a petefészeket, a hormonok adása mindig szóba jön. Minden döntés egyedi és a beteggel közös. A nagy kockázatú asszonyoknál alkalmazandó szempontokról a 18. oldalon olvashatunk.

■ KÓRISMÉZÉS, KEZELÉS ELŐTTI VIZSGÁLATOK

Több részből tevődik össze: alapvizsgálatok, a függelékképlet jó- vagy rosszindulatú voltának megkülönböztetése, a stádium megállapítása, a műthetőség megítélése és a genetikai vonatkozások. A petefészekrákot és válfaját a szövettani vizsgálat állapítja meg.

ALAPVIZSGÁLATOK

Ezeket mindegyik betegnél elvégezzük; ez a kórmeállítás első szakasza.

Kórelőzmény. Jelentősége, mint minden más betegségnél, alapvető. A hámeredetű petefészekráknak is vannak tüneti (lásd fent), noha nem jellegzetesek, ennek ellenére a tünetek alapján gyaníthatjuk a betegséget, csak gondolni kell rá. Gyakorlati nőgyógyászati figyelmeztetés: a bizonytalan hasi, alhasi tünetek, míg háttérük nem tisztázódik, petefészekrákra gyanúsak, és hüvelyi ultrahangvizsgálatot stb. igényelnek. Lényeges a családi kórelőzmény is.

Vizsgálat, nőgyógyászati vizsgálat. Feltűnhet a soványság, hasi puffadás, és megállapíthatjuk a hasvizet. Hasfali érzékenység nem jellemző. A nőgyógyászati vizsgálatnál nem

mindig tapintható függelékkeplet. Kismencedei teltségnél hüvely–végbél vizsgálattal tájékozódhatunk a méh melletti kötőszövet állapotáról.

Daganatjelzők. Alapvizsgálatként CA125-, a HE4-, a CEA- és az AFP-meghatározást végzünk, néha kiegészítve a CA19.9 vizsgálatával. Leginkább a függelékkepletek jó- vagy rosszindulatú voltának valószínűsítésében van szerepük (lásd *lejjebb*). A hámeredetű petefészekrák két sajátos jelzője a CA125 és a HE4. Szérumszintjük mérése a betegek követésére, a gyógyszerek hatékonyságának megállapítására sokszor igen jól alkalmazható.

Megjegyzés. A CEA/CA125 arány jelentos emelkedése elsődleges gyomor-bélrendszeri daganatra utal.

Képkötő vizsgálatok. Szokványos a hüvelyi és hasi ultrahangvizsgálat és a mellkasi röntgenvizsgálat elvégzése, kiegészítve az emlők vizsgálatával (ultrahang vagy mammográfia). Az ultrahangvizsgálat sokoldalúan mutatja a daganatot, meghatározó a függelékkeplet jó- vagy rosszindulatú voltának megkülönböztetésében (lásd 27. oldal).

Megjegyzések. A petefészek térfogata fontos támpont az épnek látszó petefészekben alakuló daganat gyanításában. Véleményeskor vegyük figyelembe, hogy a térfogat az életkorral csökken.

Gyakori lelet az egyosztatú tömlő. A 10 cm-nél kisebb egyosztatú tömlő soha nem bizonyult rosszindulatúnak. 70%-ban 2–3 hónap alatt visszafejődik, csupán 7%-ban marad meg tovább. Hat százalékban tömött terület is kialakul, 16%-ukban sövény keletkezik; az utóbbiak között előfordul rákosodás. A kepletek folyamatos ellenőrzése ezért szükséges (8).

Szövettani vizsgálat. Mint minden daganat, a petefészekrák kórisémje is szövettani. Végezhető a műtét előtt, alatt és után.

- Műtét előtt vékonytűs sejtminiat vagy hengeres szövettanintát vehetünk. Csak akkor megengedett, ha a daganat szétterjedt a hasüregben, avagy az olyan gyenge állapotú betegek nagy daganatainál, akik kezelését gyógyszerekkel kezdjük (lásd 24. oldal). A rosszindulatúságra gyanús önálló kismencedei kepletet nem szabad beleszúrni a daganatsejtek szóródása miatt – ez a stádiumot is megváltoztatja. Az ilyen daganatokat elsődlegesen el kell távolítani.

Ha a szövettani vizsgálat nyákos daganatot állapít meg, a gyomor és bélrendszer tükrözéses vizsgálata javasolt az elsődleges béldaganat kizárására.

- A műtét alatt szokásos a fagyasztott metszet vizsgálata a betegség megállapítására, ritkán a műtét kiterjesztését meghatározó áttét megállapítására.

- A műtét utáni szokványos szövettani vizsgálatnál alapvető a méhkürtök rojtos felének alapos, SEE-FIM előírás (lásd 86. oldal) szerinti feldolgozása – rejtett hámbeli rákot, más kóros sejtburjánzást fedezhet fel; ennek elsősorban tudományos jelentősége van.

Genetikai vizsgálat. A BRCA gének vizsgálata a petefészekrákos betegek alapvizsgálatához tartozik, vagyis minden esetben elvégzendő: jelentősen befolyásolja a kezelési tervet (lásd 87. oldal).

A FÜGGELÉKKÉPLET JÓ- VAGY ROSSZINDULATÚ VOLTÁNAK MEGKÜLÖNBÖZTETÉSE

Képkötő vizsgálatokkal és daganatjelzőkkel valószínűsíthetjük a függelékkeplet jó vagy rosszindulatú voltát; biztos a szövettani vizsgálat. Legelső a hüvelyi ultrahangvizsgálat, ez önmagában is döntő lehet; szokásosan az IOTA (International Ovarian Tumour Analysis) elveket alkalmazzuk (érzékenység 93, fajlagosság 80%, negatív előrejelző érték 0,99) (lásd 27. oldal). Ebben vannak M- (rosszindulatúságra utaló) és B- (rosszindulatúság ellen szóló) jellegzetességek (lásd 27. oldal). Ha a vizsgálat bizonytalan (M- és B-jellegzetességek is előfordulnak), az MR-vizsgálat hasznos lehet. Ha nem eléggé tapasztalt ultrahangos látja a kétféle jellegzetességet, szakértő ultrahangos bevonása szükséges. Az alaki eltéréseket jól kiegészítik az áramlási vizsgálatok (lásd 28. oldal). Hátránya az ultrahangvizsgálatnak, hogy a nagyon kicsi elváltozásokat nem ismeri fel.

A daganatjelzők közül a CA125 és a HE4 meghatározása szokványos. Emelkedett érték önmagában is rosszindulatúságra utal, de lehet más oka is. A HE4 fajlagossága a nagyobb (93 szemben a CA125 78%-ával). A negatív eredmény nem zárja ki a petefészekrákot: nem mindegyik képez daganatjelzőket. A kettő együttes vizsgálata megbízhatóbb. A hatékonyság javítására összetett elemzési rendszereket dolgoztak ki. Ezek közül a ROMA (risk of malignancy algorithm) és az RMI (risk of malignancy index) terjedt el; a ROMA elemei: CA125, HE4 és a változókor-állapot, RMI az ultrahangjelek, a CA125 és a változókor-állapot alapján értékel (lásd 23. oldal). A kettő közül a ROMA az érzékenyebb (86 szemben a 66%-kal), a fajlagosság azonos (75%).

Ezek a vizsgálatok csak valószínűsítik a jó- vagy rosszindulatúságot (gyakran csaknem teljes biztonsággal), és a betegek kezelési tervezésére szolgálnak. Gyakorlati szabály: ha bármely vizsgálat felveti a rosszindulatúság lehetőségét, a beteget nőorvosi daganatgyógyászati központban kell kezelni! Ha a függelékkeplet valószínűleg petefészekrák, a műthetőség eldöntése a következő lépés.

A MŰTHETŐSÉG MEGÍTÉLÉSE

Három alapszempon

- A kismencedére korlátozódott vagy a hasüregbe szórt-e a daganat, és van-e áttét a hasüregben kívül. A hasüregi terjedés hüvelyi, hasi ultrahangvizsgálattal általában eldönthető, szükség esetén medencei, hasi CT-vel pontosítható. Tisztában kell lennünk a korlátokkal: a parányi szóródást egyik sem ismeri fel, a CT a 10 mm-nél kisebb felrakódásokat nem észleli. A mellkasi áttétet az röntgenvizsgálat kimutatja, de a mellkasi CT pontosabb. A medencei, hasi, mellkasi CT egyszerre végezhető.

- Hasüregi szórásnál a daganat eltávolíthatóságának négy döntő eleme van.
 - A vékonybelek érintettségének kiterjedtsége. Ha a vékonybelek jelentős részén daganatos felrakódás van, a műtét nem végezhető el megfelelően.
 - A gyomor, patkóbél, béltörzsi verőér (truncus coeliacus) beszűrtsége. Ezen a részen a daganat teljes eltávolíthatósága nagyon is kérdéses.
 - A vékonybélfordor beszűrtsége. Ha jelentős, a daganat általában nem távolítható el maradéktalanul.
 - Van-e eltávolíthatatlan áttét.

A döntő elemekről képalkotó vizsgálatokkal tájékozódhatunk – a hasi ultrahangvizsgálat és CT általában elegendő, a legbiztosabb az áramlásgátlásos MR (lásd 30. oldal) és a hastükrözés (lásd 24. oldal).

- A beteg testi és lelki állapota. A fentiekkel felmérhetjük a műtét megterhelés nagyságát; ennek ismeretében értékeljük a beteg erőnlétét: képes-e a műtét megterhelést elviselni. Lényeges a lelki állapot is, például, ha bélkivezetés valószínű, elfogadja-e a beteg.

Gyakorlati megfontolások

- A kismedencei daganat a hashártya mögötti megközelítésből gyakorlatilag mindig eltávolítható, alkalmanként bélcsonkolással.
- Ha a daganat teljes eltávolíthatósága képalkotó vizsgálatokkal nem dönthető el biztonsággal, hastükrözést végzünk, kiegészítve a daganat hasmegnyitásos eltávolításával, ha azt a hastükrözéssel lehetségesnek véljük.
- Ha a daganat maradéktalan eltávolíthatósága kétséges, helyesebb a műtétet második lépésben, bevezető gyógyszerek adását követően végezni, amennyiben a daganat a gyógyszerek hatására jelentősen megkisebbedik.
- Ha a betegnek gyomor-bélrendszeri tünetei vannak, a gyomor-bélrendszer műtét előtti vizsgálata feltétlenül helyes.

A STÁDIUM MEGÁLLAPÍTÁSA

A petefészekrák stádiumának megállapítása sebészi. Magában foglalja a méh és függelékeinek, a cseplesz egészének (kis- és nagy-cseplesz) eltávolítását, a hashártya részletes átnézését, hashártyai mintavételekkel, illetőleg a gyanús területek kivágásával, és a hasvíz vagy hasi mosófolyadék sejtvizsgálatát. A nemzetközi ajánlásban szerepel a medencei és a főerek körüli nyirokcsomók eltávolítása is, magunk ezt nem végezzük: a nyirokcsomók területeinek alapos átnézését, és csak a megnagyobbodott nyirokcsomók eltávolítását tartjuk szükségesnek; miként az épnek látszó főeregnyúlvány kivételét sem tartjuk fontosnak a stádium megállapításához.

Megjegyzés: a nyirokcsomók eltávolításának kérdésében: szükséges-e a stádium megállapításához, nincs egységes hazai álláspont.

A távoli áttétek előfordulásáról képalkotó vizsgálatokkal tájékozódunk, ezeket alkalmazzuk a daganat kiterjedésének műtét előtti megítélésére is. Legtöbbször hasi, medencei, mellkasi CT-t végeznek, kivételesen medencei MR-t. Egyik sem szükségszerű, a hüvelyi-hasi ultrahangvizsgálat és a mellkasi röntgen. szokásosan elegendő. A kiegészítő képalkotó vizsgálatokkal a sebész figyelmét hívjuk fel azokra az áttétekre, amelyek megnehezíthetik a műtétet (lásd 30–33. oldal).

■ KEZELÉS

A KEZELÉS ÁLTALÁNOS MEGFONTOLÁSAI

A hámeredetű petefészekrákos beteg kezelése a megfelelő műtét előkészítésből (lásd 45. oldal), a daganat teljes eltávolításából és kiegészítő gyógyszeres kezeléssel, továbbá a műtét utáni gondozásból (lásd 69. oldal), valamint folyamatos utánkövetésből áll.

Az előrehaladott petefészekrákok idült betegségnek tekinthetők, időről időre kiújulnak, legtöbbször végzetesek. Ha a daganat teljesen eltávolítható, és a beteg állapota is megfelelő, műtéttel kezdjük a kezelést, főleg hagyományos alapon, és mert előnyösebbnek véljük, noha mindent kizáró bizonyítékokkal ez nem igazolható. Józan mérlegelés és az irányelvek figyelembe vétele elengedhetetlen a műtét javallat felállításában. Az életminőség szem előtt tartása szintén sarkalatos.

Alapelv. A petefészekrákos beteget nőorvosi daganatgyógyászati központokban kell kezelni. Így biztosíthatók a személyi és tárgyi feltételek; a beteg megfelelő előkészítése a műtét és gyógyszeres kezelése, a műtétesség megfelelő megítélése, a szükséges genetikai vizsgálatok elvégzése és a betegek lelki gondozása.

A genetikai vizsgálat lényegében a BRCA gének vizsgálata, ám célszerű a vizsgálatot a hasonmás átrendeződés egyéb géneire, mindenekelőtt a BRIP1, RAD51C, RAD51D génekre is kiterjeszteni, ha a BRCA géneknél nem találunk eltérést. Nem elég a fehérvérsejtek DNS-ének vizsgálata, fontos a ráksejtek genetikai elemzése is. A genetikai vizsgálatok jól kiegészíthetők immunfestésekkel, például p53-festéssel.

Megjegyzés: Tudatában vagyunk, hogy a megfelelő genetikai vizsgálatok elvégzésének nem mindenütt van meg a lehetősége. A petefészekrákok korszerű ellátásának mégis elengedhetetlen része.

MŰTÉTI KEZELÉS

Általános irányelvek

- Az elsődleges műtét csak akkor javasolt, ha a daganat minden bizonnyal teljesen – látható daganatfelrakódás visszamaradása nélkül – elvégezhető.

A műtétnél, akár elsődleges, akár bevezető kemoterápia utáni köztes műtét, törekedni kell a teljes daganateltávolításra. A régebben alkalmazott elv, amely szerint a műtét „optimális”-nak tekinthető, ha a hasüregben 1 vagy 2 cm-nél nagyobb átmérőjű da-

ganat nem marad vissza, ma már nem állja meg a helyét. Minden esetben törekedni kell minden szabad szemmel látható, vagy tapintható daganat eltávolítására.

- Kezdeti petefészekráknál a méhfüggelék eltávolítása mindenkor kiegészítendő a stádium megállapításával (*lásd feljebb*). Ez a műtét IA-stádiumnál végezhető hastükrözéssel is.
- A medencei és a főerek körüli nyirokcsomók eltávolítás szokásosan hozzátartozott a teljes daganateltávolítás műtétéhez. Előnye azonban nem bizonyított – az irodalmi adatok ellentmondóak –, a közvetlen és késői szövődmények viszont gyakoribbak, ezért csak a megnagyobbodott nyirokcsomók eltávolítását javasoljuk (*lásd 46. oldal*). A feregnyúlványt is csak akkor távolítjuk el, ha daganatos, vagy hozzátapadt a daganathoz.
- A műtétet szakképzett daganatsebész nőgyógyász végezze; aki képes a daganatot a hasüreg minden részéből eltávolítani. Ehhez meglehetősen sokféle beavatkozásra lehet szükség, amely a has teljes megnyitásával lehetséges. Az előrehaladott petefészekrákos beteget mindenkor a has teljes megnyitásával kell műteni.

FOGAMZÁSKÉPESSÉGET MEGTARTÓ KEZELÉS

A beteg kérésére, ha még szülni akar, az IA-stádiumú G1, esetleg G2, valamint az ICG1 petefészekráknál lehetséges, hogy csak az érintett függelékét távolítjuk el. Feltételei:

- Klinikai és műtéti áttétmentesség. Műtét előtti megállapítása magában foglalja az alapvizsgálatok mellett a medencei, hasi és mellkasi CT-t – kétes esetben a medencei MR-t is. Műtéti felderítése: megfelelő stádiumozás (*lásd feljebb*); ezt nem lehet eléggé hangsúlyozni.
- A beteg megfelelő felvilágosítása, beleértve annak veszélyét, hogy a visszamaradt vagy kiújult daganat kórhózlata kedvezőtlen, továbbá, hogy a végső szövettani vizsgálat eredményétől függően szükség lehet újabb műtetre (méh, függelék stb. eltávolítására), valamint, hogy a gyermekvállalás végeztével a méh és a másik függelék eltávolítása javasolt. A kockázatot a beteg vállalja.

Az épnek látszó másik petefészek kimetszése szövettanra szükségtelen. A műtét hastükrözéssel is biztonsággal elvégezhető.

A kiegészítő gyógyszeres kezelés kérdése ellentmondásos. A megfelelően stádiumozott betegeknél a kiegészítő kemoterápia nem hosszabbította meg lényegesen a betegek életét; ennek ellenére javasolják. Egyedileg dönthetünk a genetikai és egyéb mutatók birtokában; az egyedüli platinakezelés valós választás. Ha a stádiumozás nem megfelelő, a szokványos kezelést adjuk.

A műtétet követő fogamzás nem nehezített, nem gyakoribb a vetélés és a fejlődési rendellenesség, a kiegészítő gyógyszeres kezelésben részesülőknél sem.

GYÓGYSZERES KEZELÉS

Általános irányelvek

- A minden petefészekráknak ugyanaz a kezelése korszak elmult, előtérbe került (a jövőben még inkább) a célzott kezelés, mivel a gyógyszerek hatékonyságát a daganatok szöveti és genetikai szerkezete meghatározóan befolyásolja.
- Sejtmérgező kezelésként szokásosan carboplatin (AUC 5–6) és paclitaxel (175 mg/m² 3 óra alatt) együttesét adjuk infúzióban, 3 hetenként, összesen 6 alkalommal. Ezt tekintjük *szokványos* vagy *szabványkezelésnek*.

Megjegyzések. A szokványos kezelésnek számos változatát vizsgálják, és más sejtmérgező szerekkel is kiegészítik, továbbá vizsgálják a hasüregbe adás hatékonyságát (*lásd 35–39. oldal*). Ezek kísérleti kezelések, egyik sem tekinthető olyan hatékonyak, hogy szabványkezelésként alkalmazzuk. Sok a megválaszolatlan kérdés, a folyamatban lévő vizsgálatoktól remélünk választ.

Vizsgálták a sejtmérgező szerek több alkalommal való adásának hatásosságát, és megállapították, hogy nem hosszabbítja meg a túlélést, csak a mellékhatások halmozódnak.

- A platinaérzékenység fontos és független jelzője a CD8+ T-sejtek jelenléte a petefészekrák hámszövetében. Azok a daganatok, amelyekben nincsenek CD8+ T-sejtek, a platinaára érzéketlenek (9). Ez fontos szempont lehet a gyógyszerek kiválasztásánál.

Megjegyzés. Bevezető kemoterápiát követően ez az összefüggés nem igazolható.

- Általános nézet, hogy a megfelelően stádiumozott stla-G1/2 petefészekráknál eltekinthetünk a kiegészítő gyógyszerek adásától, továbbá az stlb-G1/2 daganatoknál elegendő 3 kiegészítő kezelés. A döntés mindig egyedi, a beteggel egyeztetve kell meghoznunk.

- Ígéretes a magas hőmérsékletű hasüregi kemoterápia (HIPEC), de még keresi a helyét. Az eddigi tapasztalatok szerint meghosszabbítja a betegek életét (*lásd 64. oldal*), és költséghatékonyak is tűnik. Természetesen csak daganatgyógyászati központokban végezhető. Alkalmazható a bevezető sejtmérgező kezelést követő műtétek befejezéseiként is.

- A platina–paclitaxel kezelést egyre inkább kétféle *molekulacélzó** gyógyszerrel egészítjük ki. Ezek az érújdonképződést gátlók (*lásd 41. oldal*) – közülük a bevacizumab engedélyezett a petefészekrák szokványos kezelésére; valamint a PARP-gátlók (*lásd 42. oldal*), de számos egyéb gyógyszerrel végeznek vizsgálatokat.

Érújdonképzést gátlók. A hámeredetű petefészekrákban jelentős a VEGF és a VEGFR képződése. Ezek gátlását számos érzékettségátóval igyekeztek visszaszorítani a gyógyítás reményében (*lásd 41. oldal*). Legelterjedtebben a bevacizumabot alkalmazzák. A bevacizumab VEGF-ellenanyag, a keringő VEGFa-hoz kapcsolódva gátolja annak VEGFR-hez kötődését, így akadályozva az érújdonképződést. Vizsgálták önállóan adva, a platinaalapú kezelések kiegészítőjeként platinaérzékeny és -érzéketlen daganatok eseteiben is, valamint fenntartókezelés-

ként. Alapvetően a daganatmentes túlélést hosszabbította meg, a betegek azonban nem éltek tovább. A vizsgálatok alapján nem dönthető el, hogy a bevacizumab melyik esetben a leginkább előnyös.

Több támadáspontú, kis molekulatömegű készítmények a tirozin-kináz-gátlók; az érzékszében résztvevő jelpályák jelfogóit akadályozzák, ezek a jelfogók ugyanis tirozin-kinázok. A gátló szerek (nintendinib, pazopnib, cediranib, sorafenib) az enzim ATP-kötő kovászgomolyához kapcsolódva akadályozzák meg a jelátvitelt. Elvben hatékonyabbak a több támadáspontú készítmények, mint pl. bevacizumab, valóban kifejezettebb is a válaszarány, de a mellékhatások is súlyosabbak, ezért a szokásos kezeléseknél nem részei.

PARP-gátlók (lásd 42. oldal). A klinikai gyakorlatban az olaparib, rucaparib, niraparib terjedt el, de vizsgálatokat más szerekkel (veliparib, talazoparib) is folytatnak (lásd 43. oldal). Az olaparib és a veliparib a PARP1-et és PARP2-t gátolja, a többi szélesebb gátlóhatást.

Megjegyzés. A niraparib a májban bomlik le (karboxil-észterázos amidhidrolizissal), az olaparibot és a rucaparibot a citokrom-p450-rendszer bontja, némileg sajátosan. Az utóbbi működését bizonyos ételek és gyógyszerek befolyásolják, például a citromfélék, továbbá egyes antibiotikumok gátolják, egyes görcsoldók pedig fokozzák.

A különböző PARP-gátlók gyógyszer tulajdonságai tehát igen eltérők, ezért valamelyik hatástalansága nem feltétlen jelenti, hogy a másik is hatástalan.

Alkalmazásuk alapvetően a HR-hiányos daganatoknál tanácsos, de más esetekben is megfontolandó, mert fokozzák a sejtmérgező kezelések hatását (lásd 42. oldal).

Vizsgálják a PARP-gátlók együttadását:

- az érzékszégátlókkal – megfigyelték ugyanis, hogy a PARP-gátlók hatékonyabban pusztítják az oxigénhiányos sejteket;
- a topomerázgátlókkal – a topomeráz a DNS kibontásával védi a kettőződési villát a ferdülésektől, gátlásával a villa bizonytalanává válik;
- a HR-hiányos állapotot előidéző egyéb gyógyszerekkel (lásd 43. oldal).

A mellékhatások koraiak és későiek, és lehetnek maradandók is. Gyakoriak a vérképző szervek (vérszegénység, vérelemzés, fehérvérsejhiány), a gyomor-bélrendszeriek (hányinger szinte mindig előfordul, de hányás, székrekedés vagy éppen hasmenés és az emésztési zavar sem ritka), a kimerültség és a vesekiválasztás csökkenése (emelkedik a szérumkreatinin szintje). Ritka mellékhatások: idegrendszeri (álmatlanság, idegkárosodás – lehet maradandó), fényérzékenység, nehézlégzés, magas vérnyomás, szapora szívverés, szívdobogásérzés, ízületi panaszok, hátfájás. Elvéve keletkezhet fehérvérűség és éretlen vércsősejtes rák (myelodysplastic syndrome). A mellékhatások megfelelő körültekintéssel megelőzhetők, mérsékelhetők, és az egyes gyógyszerek szerint különböznek – ezek részletezésére nem térhetünk ki. A PARP-gátlók magzatkárosítók, állapotos asszonyoknak nem adhatók; fogamzás a kezelés befejezését követő fél éven belül nem javasolt.

A PARP-gátlók közüli választás egyéni: a korábbi kezelése, az alkalmazási mód (tabletta, infúzió), a mellékhatások és a genetikai eltérések (HR-hiány) figyelembe vételével dönthetünk (10). A kezelés előnyei általában lényegesen meghaladják a veszélyeit, ha megfelelően alkalmazzuk.

Megjegyzés. Megfigyelték összefüggést a PARP-gátlók hatékonysága és a PARP-képződés/tevékenység mértéke között; a fokozott képződés/tevékenységnél kifejezettebb a gátlók hatása (11). A részletek még tisztázandók.

A PARP-gátló kezelések hátránya, hogy a daganatsejtek ellenállónak válhatnak; ezzel főleg a kiújulásoknál találkozunk. Több oka van, és visszafordítására is kínálkoznak lehetőségek.

Egyéb molekulacélzó kezelések. Ezek vizsgálati szinten vannak, a gyakorlatba még nem kerültek be. Lényegesebbek:

- Folsavgátlók. Az α FR-ellenanyaggal (az α -folsavjelfogó ellenanyaga) és a folsavjelfogót kifejező sejteket támadó szerekkel is végeztek vizsgálatokat. Az eredmények elmentmondók, egy-egy vizsgálatban megállapítottak néhány hónapos továbbélést, mások viszont ezt nem igazolták.
- PI3K-ellenanyag. Mivel a PI3K-AKT-mTOR jelközvetítés génjei gyakran fokozottan működnek rákokban, ezért a PI3K gátlása hatásos lehet a ráksejtek pusztításában. Sokféle PI3K-ellenanyaggal végeztek vizsgálatot, többet az FDA el is fogadott, mint hatásos rákelleni szert. A hám eredetű petefészekrákok kezelésében az eddig vizsgált PI3K-ellenanyagok nem váltak be.
- WEE1-gátlók. A WEE1 a sejtör G2-ellenőrző pontját szabályozó tirozin-kináz. Gátlásával a kijavítatlan DNS is túljut az ellenőrző ponton. A WEE1-gátlót carboplatinval együtt adva vizsgálták; ígéretesnek tűnik platina-ellenálló petefészekrákoknál; további vizsgálatok szükségesek.

• Ismét előtérbe került az immunkezelés. A vizsgálatok sokaságát végzik számos megközelítésben:

- ellenanyag-kezelés, ide tartozik a bevacizumab is;
- rákelleni oltások;
- alkalmazott sejtkezelés (sajátos daganatbeszűrő nyiroksejtek adása);
- immunellenőrző pontok gátlása;
- együttes kezelések (lásd 44. oldal).

Az immunkezelések az elmúlt hosszú évtizedekben szerény eredményekkel jártak. Áttörés az immunellenőrző pontokat gátló kezelésektől várható, illetőleg ezekkel való társításoktól. Határt a súlyos autoimmun mellékhatások szabnak, a kisadagos kezelések azonban új távlatokat nyithatnak (12).

• A nagyon súlyos általános állapotú idős betegeknek rendszerint csak platinát adunk; általában carboplatin. A továbbiakról a kezelés hatékonysága szerint, egyedileg döntünk.

Bevezető gyógyszeres kezelés (neoadjuvans chemotherapy).

Miként fentebb írtuk: ha a daganat valószínűleg nem távolítható el maradék nélkül (R0), mert annyira kiterjedt és/vagy a beteg (testi/lelki) állapota nem teszi lehetővé, a kezelést sejtmérgező gyógyszerek adásával kezdjük, amelyet köztes hasmútét, majd a befejező gyógyszeres kezelés követ.

Bevezető kezelésként általában a szokványos gyógyszereket adjuk: carboplatin (AUC 5–6) és paclitaxel (175 mg/m² 3 óra alatt), 3 hetenként, összesen 3 alkalommal. Ezt követi a köztes mütét legkevesebb 3 héttel az utolsó gyógyszeres kezelés után, ha a daganat a gyógyszerek hatására lényegesen megkisebbedett. A 3 hét várakozás a csontvelő helyreállításához szükséges. A befejező

kemoterápiát a műtét után 2 héten belül célszerű elkezdni, ha a beteg állapota megengedi. Lényeges, hogy minél hamarabb kezdjük, mert a daganat eltávolítása után a még visszamaradó, nem látható daganatsejtek gyorsan osztódnak – úgymond utolérjük magukat –, és ilyenkor a legérzékenyebbek a gyógyszerekre. A szokványos kezelést még három alkalommal adjuk.

Kezelési változatként megkísérelhető a ciszplatin adása hetente (60 mg/m^2) 3–4 alkalommal. A szerzők tapasztalata szerint, ha a daganat érzékeny a sejtmérgező szerekre, 3–4 kezelésre számottevően megkisebbedik; és csaknem mindig teljesen eltávolítható. Nagy előnye:

- A kezelés a beteget nem viseli meg, általános állapota sokkal jobbá válik a daganattömeg kisebbedése miatt.
- A műtét egy, másfél hónapon belül elvégezhető – ez főleg lelki szempontból előnyös.
- Lényegesen egyszerűbb a műtét és kisebb a műtéti megterhelés.

A műtétet követően a szokványos gyógyszereket adjuk 4–5 alkalommal.

A bevezető gyógyszeres kezelés és az elsődleges műtét hatékonyságát két nagy előretekintő vizsgálatban vetették össze (13, 14). A túlélésben nem volt különbség, a bevezető kemoterápiában részesülteknél kevesebb volt a szövődmény. Mindkét tanulmányt élesen bírálták, főleg, mert az elsődlegesen műtöttek között kevés volt az R0-ás, márpedig a túlélést ez határozza meg leginkább. A kérdés eldöntésére indították a TRUST vizsgálatot, amelyik még folyamatban van; érdemi válasz évek múlva várható.

SUGÁRKEZELÉS

A sugárkezelés a múltban a petefészekrákos betegek ellátásában is meghatározó kezelési mód volt, de teljesen háttérbe szorult. Az elmúlt évtizedben számos új módszert vezettek be, amelyek biztonsággal csak a daganatot pusztítják, a környező szöveteket kímélik. Alkalmazási lehetőségük vizsgálatok sokaságának tárgya, a jövő egyik lehetősége (lásd 66–68. oldal).

Általános irányelvek

- A sugárkezelést a petefészekrák elsődleges kezelésében szokásosan nem alkalmazzuk. Egyedi esetekben, a gyógyszerekre nem válaszolt, körülírt maradékdaganatok pusztítására megkísérelhető.
- Az elkülönült néhány cm-es képletek hatásosan, rövid idő alatt, és kevés mellékhatással pusztíthatók a testi térrögzített sugárkezeléssel* (stereotactic body radiation therapy, SBRT). Ennek elsősorban a kiújult petefészekrákok kezelésében van helye (lásd lejjebb és 66–68. oldal).
- Az erősségmódosító sugárkezelés* (intensity modulated radiation therapy) a teljes hasi besugárzásra alkalmazható új hatásos módszer; mellékhatásai elfogadhatók. Még keresi a helyét.
- Az új sugárkezelési módok és a molekulacélzott gyógyszerek együttes alkalmazása ígéretes lehetőség, szintén vizsgálati szakaszban van.

■ MEGFONTOLÁSOK A DAGANATOK SZÖVETI ÉS GENETIKAI SZERKEZETE SZERINT

Magasfokú savós petefészekrák (high-grade serous ovarian cancer, HGSOc). A szokványos platina–taxol kezelés az utóbbi egy-két évtizedben a magasfokú savós petefészekrákok kezeléseként körvonalazódott. Ma is ez a szabványos sejtmérgező kezelés, amelyet gyakorta kiegészítünk más gyógyszerrel, a genetikai eltérésektől függően.

A ráksejtek genetikai vizsgálata a betegek ellátásának szerves része. Magában foglalja a *BRCA* gének és a *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1* gének, valamint *TP53* gén vizsgálatát; az utóbbit a fehérvérsejtekben is. Ha a csírasejtekben is előfordulhat hibát fedezünk fel, azt a gént a fehérvérsejtek DNS-ében is vizsgáljuk.

A HR-hiányos daganatokban a kettős sejtmérgező kezelés kiegészítése PARP-gátlókkal feltétlenül javasolt.

Ha a platina–paclitaxel kettős kezelés hatástalan (a daganat növekedése nem áll meg a kezelés alatt [refractory disease]), a szokásosan alkalmazott más sejtmérgező szertől sem várható megfelelő hatás. Bevacizumab vagy PARP-gátló hozhat némi eredményt, néha meglepőt. Bevonhatók ezek a betegek a kísérleti vizsgálatokba is.

Alacsonyfokú savós petefészekrák (low-grade serous ovarian cancer, LGSOC). Jellemző, hogy a sejtmérgező szerek jóformán hatástalanok; ennek ellenére a szokványos gyógyszereket alkalmazzák. A kezelés alapja a daganat teljes eltávolítása: ha marad daganat vissza, a kimenetel kedvezőtlen. Mivel a daganatok többsége ER+ és PR+, hormonok (letrozol, tamoxifen) adásával is kísérleteztek; átmeneti javulás érhető el. A *KRAS*–*BRAF*, *MEK1*- és *2*- (Selumetinib, Trametinib, Pimasertib, *MEK162*) és *PIK/mTOR* gátlókkal (*SAR245409*) folynak vizsgálatok.

Nyákos petefészekrák (lásd 9. oldal). Korai esetekben a daganat eltávolítása önmagában elegendő; gyógyulás 90%. Az előrehaladott esetek kórjósolata viszont a magasfokú savós petefészekrákokénál is rosszabb. A platina–paclitaxel kettős kevésbé hatásos – nem tekinthető szabványkezelésnek. A gyomor-bélrendszeri nyákos rákokkal való genetikai és egyéb hasonlóság miatt, az elsődleges nyákos petefészekrákoknál is megkísérelték az 5-fluoruracilt, oxoplatint, gemcitabint, irinotecant és ezek különböző együtteseit, vagyis a gyomor-bélrendszeri rákoknál szokásosan alkalmazott sejtmérgező szereket, de nem voltak elég hatásosak. A bevacizumabot esettanulmányokban hatásosnak minősítették, érdemi állásfoglaláshoz azonban nincs elegendő adatunk. Ugyancsak szórványadataink vannak a HER2-ellenanyag hatásosságáról is, mégsem észszerűtlen adni a HER2-többletes nyákos petefészekrákos betegeknek. Vizsgálják a *KRAS*-hiányos daganatok sajátos kezelési lehetőségeit is, továbbá a SRC-gátlók és a kettős *PI3K*–*mTOR* gátlók hatását (15).

Méhhámszerű petefészekrák. Többségük alacsonyfokú (lásd 11. oldal), és általában kezdeti állapotban ismerjük fel. Ha a daganatfelszín sima, és a daganat teljesen eltávolítható, valamint megfelelően stádiumozott, a kiegészítő gyógyszeres kezelés nem szükséges. Nem javasolják a gyógyszerek adását ak-

kor sem, ha az ilyen daganat kétoldali. Az áttétes alacsonyfokú méhhamiszerű petefészekrák nagyon ritka; a daganat eltávolítását a szokványos gyógyszerek adásával egészítjük ki. Ezek a daganatok érzékenyek a sejtmérgező szerekre. A magasfokú méhhamiszerű rák kórjósolata viszont kedvezőtlen.

A genetikai vizsgálatok több olyan eltérést is feltártak, amelyek molekulacélzó kezeléseik célpontjai lehetnek: a mikroismétlet-ingatagságú daganatoknál az immunellenőrző pont gátlói, az ERBB2-hibásoknál a HER2-gátlók, az AKT1-hibásoknál pedig az AKT-kináz gátlói jönnek szóba; folytatnak is vizsgálatokat (16).

Előfordul méhhamiszerű rák egyidejűleg a petefészekben és a méhben. Zömükben közös genetikai eredetűek. Kezelésükben sok a megválaszolatlan kérdés, például áttétes ráknak véljük-e vagy sem – ez a túl- vagy alulkezelés szempontjából lényeges. Az ilyen „páros” rákokat kiskockázatúnak véljük, ha mindkettő kezdeti stádiumban (méhüregi stIAG1,2; petefészeki stIA, IC1) van. Kórjóslatuk kiegészítő gyógyszeres kezelés nélkül is kitűnő. A többit áttétes rákként kezeljük.

Világos sejtes petefészekrák. Ellentétben a savós rákokkal, a világos sejtes rákok kevésbé érzékenyek a platinaalapú kezelésre: a betegek ~50%-nál hatástalan. Végeztek vizsgálatokat más sejtmérgező szerekkel, sokféle összehasonlításban, de hatásosabbnak egyiket sem találták. Előterbe kerültek a világos sejtes petefészekrák genetikai, sejtbiofiziológiai eltéréseinek (lásd 10. oldal) megfelelő molekulacélzó kezeléseik. Noha az immunellenőrző pont gátlói ígéretesek, átütő eredményt még nem hoztak, ezért jelenleg a szokványos platinaalapú kezelésnél nem ismerünk hatásosabbat (17). Az I. stádiumban felismert daganatok kórjósolata jó: az ötéves túlélés ~80%, az áttétes daganatoké azonban nagyon rossz, mert nem érzékenyek a gyógyszerekre. A daganat teljes eltávolítása a leglényegesebb.

A méhnyálkahártyásság* (endometriosis) kezelése. Mivel a méhhamiszerű petefészekrák gyakorta a méhnyálkahártyásság talaján keletkezik, feltételezhető, hogy kezelésével, főleg eltávolításával kevesebb petefészekrák keletkezik. Irodalma szegényes, csupán annyi állapítható meg, hogy a medencei, hasi méhnyálkahártya-szigetek kivétele némileg csökkenti a petefészekrákok kialakulását (RR: 0,30) (18).

A méhnyálkahártyásság sebészetének azonban számos megfontolása van: a betegség rendszerint fiataloknál keletkezik, amikor még nem fenyeget a petefészekrák; gyakran többgócú; eltávolítása nem ritkán kiterjedt, csonkító sebészi beavatkozást kíván, például bélszakasz eltávolítását; és ha a petefészek megmaradnak, hajlamos kiújulásra. Műtétet általában gyógyszeresen nem kezelhető tünetek, főleg fájdalom miatt végzünk, ám sokszor eredménytelenül, mivel gyulladásban lévő szövetekben vágunk, amelyek fájdalmas hegesedéssel, összenövésekkel gyógyulhatnak.

■ TŰNETI KEZELÉS

Bélelzáródás. Az előrehaladó petefészekrákok leggyakoribb és súlyos szövődménye. A heves fájdalmak, hányás rendkívül megviselik az egyébként is meggyötört beteget. Túlélése átlagosan 5 hónap (19). Szokványos megoldása nincs; a lehetősé-

gektől függően általában sebészi kezelést választunk, de a sugárkezelés is segíthet. A fájdalomcsillapítás és egyéb gyógyszeres kezelés is egyedi, figyelembe véve a beteg kívánságát. A mesterséges táplálás erkölcsi kérdéseket is felvet: a betegség halad előre, a beteg nem éhezés miatt fog meghalni.

■ A KÓRJÓSLAT ÁLTALÁNOS MEGFONTOLÁSAI

A petefészekrákos betegek gyógyulási esélyeit sok minden befolyásolja: a kezdeti daganat, a rák teljes eltávolíthatósága, G1-es érettség, gyógyszerérzékenység, jó általános állapot stb. kedvező kórjóslati jel. Ezekről több helyen is szoltunk. A molekulajelzők közül a CA125 kórjóslati jelentőségét is sokan vizsgálták: megállapították, hogy a magas értékek kedvezőtlen kimenetelt sejtetnek.

Kevésbé ismert, hogy a daganatbeszűrő nyiroksejtek (TILs – tumor-infiltrating lymphocytes), mint a CD3+ T-sejtek és a CD8+ T-sejtek jelenléte a petefészekrákok mikrokörnyezetében és a túlélés között pozitív összefüggés van. Kivált a CD27-et és/vagy a CD103-at kifejező CD8+ T-sejtek jelenlétekor hosszabb az általános túlélés. A CD27 és a CD103 is növeli a CD8+ T-sejtek élettartamát, Mindez arra utal, hogy CD8+ T-sejtek fontosak a ráksejtek elpusztításában. A szabályozó T-sejtek (T-reg) felszaporodása viszont kedvezőtlen kórjóslati jel (lásd lejjebb).

■ ÖRÖKLETES PETEFÉSZEKRÁK

Öröklődő genetikai hajlamnak a hámeredetű petefészekrákok ~20%-ában van szerepe; többségük a hasonmás átrendeződés génjeinek, főleg a BRCA gének hibájából ered, 1–2%-uk a Lynch-tünetcsoporthoz tartozik. A BRCA és egyéb kétszálú DNS-törést javító gének eltérései jellegzetesen a magasfokú savós rákot okozzák, a párhajjavító gének, elsősorban az MSH2 és az MLH1 gének hibái (Lynch-tünetcsoporthoz), leginkább méhhamiszerű és világos sejtes rák kialakulásához vezetnek. Egyéb csírasejtes rákhajlam jóval ritkább (lásd 82. oldal).

A BRCA gének hibáit bázisvizsgálattal ismerjük fel. Ha ráképződésre hajlamosító hibát találunk, célszerű a család más, veszélyeztetett tagjánál is megnézni, hogy előfordul-e a hiba; erre már elegendő az eltérés célzott vizsgálata, nem szükséges az egész bázissort átnézni.

A genetikai hajlamot hordozó nők genetikai tanácsadást igényelnek. Szűrésük – noha nem elég hatékony – megfontolandó, leginkább a ROCA módszert követve.

Hatásos megelőzés a kétoldali függelékeltávolítás: a petefészekrákok 98, az emlőrákok ~70%-át védi ki; a csírasejtes BRCA-hibával összefüggő halálozást 80%-kal csökkenti. Végzése egyedileg meghatározott életkorban, függően a hajlamosító génhiba válfajától, megnyilvánulási formájától, valamint hogy az asszony akar-e még szülni (lásd 85–87. oldal). BRCA1-hibánál 35–40, BRCA2-hibánál 40–45 éves korban ajánlják, avagy a gyermekvállalás befejezését követően. Helyettesítő hormonkezelés feltétlenül szükséges (lásd 85–87. oldal). Vizsgálatok folynak annak eldöntésére, hogy elegendő-e a méhkürt-eltávolítás késleltetett (változókor) petefészek-elt-

távolítással. A fogamzásgátló tabletták tartós szedése szintén véd; a még gyermeket akaróknál ezek szedése javasolt.

A csírasejtes BRCA1-hibás petefészekrákok sejtjei nem vagy alig képesek a kétszálú DNS-törés hasonló átrendeződés* helyreállítására, ezért rendkívül érzékenyek a DNS-t károsító szerekre, mint a platina, PARP-gátlók stb. A PARP-gátlók adása mindenkor lényeges.

■ VÁRANDÓS NŐK PETEFÉSZEKRÁKJA

A várandós nők petefészekrájának ellátási elvei egyeznek a szokványosokkal, csupán azt kell szem előtt tartani, hogy (lásd 78–79. oldal):

- A műtétet a 14–20. hét között ajánlott elvégezni: az első harmadában fokozza a vetélés kockázatát.
- A hasüregben szétszóródott petefészekrák kiterjesztett műtétét célszerű a szülés utánra halasztani, a hatodik héttől végezhető.
- A sejtmérgező szerek adhatók várandósoknak, leginkább a második, harmadik harmadban. Az első harmadban a kemoterápia vetélést okozhat, de a későbbiekben végzett kezeléseknél is lehetnek várandóssági szövődési kockázatok.
- A utolsó kemoterápiát három héttel a tervezett szülés előtt adjuk, hogy a vérképzőrendszer a szülésre helyreálljon.
- A molekulacélzó gyógyszeres kezelés ellenjavallt; fejlődési rendellenességet okozhat.

Az állapotos asszonyok petefészekrákját leginkább véletlenül fedezzük fel. A szokványos daganatjelzők nem megfelelőek, mert a méhlepény és a hullóhártya is képezi őket. A várandósság nem befolyásolja a petefészekrák kórjórólátát.

■ UTÁNKÖVETÉS

A petefészekrákos betegek rendszeres ellenőrzésével korábban felfedezhetjük a kiújult daganatot. Ám, hogy ez miként történjen, nincs egyértelmű nemzetközi állásfoglalás.

A legelső jel a CA125-szint emelkedése lehet a CA125-öt termelő petefészekrákoknál. Kiújulást jelzőnek tekintjük

- az élettani felső határ (35 U/ml) kétszeresére emelkedett CA125-szintet azoknál, kiktől a CA125-szint a kezelést követően <35 U/ml;
- a kezelést követő alapérték kétszeresére emelkedését (két alkalommal mérve) azoknál, akinél az alapérték >35 U/ml.

Noha elvben minél korábban fedezzük fel a kiújulást, annál eredményesebb lehet a kezelés, az irodalmi adatok nem bizonyítják, hogy önmagában a CA125 emelkedésével megállapított kiújulások meghosszabbítanák a betegek életét. Ennek több oka lehet, például az is, hogy a kiújult petefészekrákok műtéti és/vagy gyógyszeres kezelése nem nagyon hatásos (lásd 70., 77. oldal), de az is, hogy a vizsgálatok értékelhetősége korlátozott.

■ KIÚJULT PETEFÉSZEKRÁK

Az előrehaladott hámeredetű petefészekrákok, noha kezdetben eredményesen kezelhetők, három éven belül >75%-ban kiújulnak. A kiújulást klinikai vizsgálattal, daganatjelzőkkel (CA125, HE4) és képalkotó vizsgálatokkal (ultrahang, CT) fedezhetjük fel.

KEZELÉS

A kezelés általános megfontolásai

- Az előrehaladott petefészekrákok kiújulásai 75%-ban nem gyógyíthatók, leginkább a betegek élete hosszabbítható, életminősége javítható.
- A gyógyszerek kiválasztásának több évtizedes egyszerű irányelve (platinaérzékeny, platinaérzéketlen, platina-ellenálló daganat) (1. táblázat) ma is általánosan használt, noha az összefüggés messze nem teljes, például a platinaérzékeny tartott daganatok közül soknál nem hatásos a platinakezelés. Mindazonáltal nem vitatható, hogy a platinaszerek 12 hónapnál hosszabb kezelésmentes időszak után a leghatásosabb.

Megjegyzés. A platinamentes időszak hosszát annyira fontosnak tartották, hogy a platinakezelést követően más gyógyszerekkel igyekeztek legalább 12 hónapra kitolni. Ez az elképzelés hibásnak bizonyult: a túlélés ezeknél az asszonyoknál volt a legrövidebb (20).

1. táblázat. Platinaérzékeny, platinaérzéketlen, platina-ellenálló daganat meghatározása

Platina-ellenálló (platinum-resistant) rákok. A hat hónapnál rövidebb kezelés nélküli időszakban kiújult petefészekrákok.

Platinaérzékeny (platinum-sensitive) rákok. A hat hónapon túli kezelés nélküli időszakban kiújult petefészekrákok. A 6–12 hónap között kiújult rákokat nevezik részben platinaérzékenyeknek (platinum-partially sensitive) rákoknak is.

Platinaérzéketlen (platinum-refractory) rákok. A platinakezelés folyamán növekvő, vagy 4 héten belül megjelenő daganat.

Megjegyzés. A korábbi platinamentes időszak fogalmát a kezelésmentes időszak fogalma váltotta fel.

A platinaérzékenység megállapítására megfelelőbb a TGFβ-jelzőkövetési mutató (TGFβ pathway score), amely az immunsejtek sokalakúságán alapszik (21).

A daganatkörnyezeti (microenvironment) immunsejtek serkentése és gátlása meghatározó a ráksejtek burjánzásában, ösztönzésben és az áttétek keletkezésében. A befolyás a daganatbeszűrő nyiroksejtek (TIL), a szabályozó nyiroksejtek (T-reg) és más immunsejtek által kibocsátott, daganatot serkentő és gátló citokinekkal, kemokinekkal valósul meg. A TIL citokinjei akadályozzák a daganat burjánzását. Ezt gátolják a daganat és a T-reg által képzett citokinek. A daganatkörnyezet sejtjeinek (immunsejtek, kötőszövetsejtek, állománysejtek [matrix cells]) aránya, továbbá a kemoterápia hatékonyságában is döntő.

Kimutatták, hogy az immunsejtek TGF β -jelzőkövetítéssel kapcsolatos egyes gének sokalakúsága összefügg a petefészekrák kórjóslatával és a platinaérzékenységgel. Hét gén bizonyos alakúsága (CXCR7-rs7559855, IL17A-rs2275913, PRDM1-rs1984224, SMAD3-rs12914140, SMAD3-rs1545161, SMAD3-rs2033787 és VEGFArs3025033) kedvezőtlen kórjóslatú.

A TGF β -értéket ezek előfordulása szerint számolják, megkülönböztetve kiskockázatú (0–2 kedvezőtlen alakúság), közepes kockázatú (3–4 kedvezőtlen alakúság) és nagy kockázatú (5–7 kedvezőtlen alakúság) csoportokat. A kiskockázatú csoportba tartozók érzékenyek leginkább a platinakészítményekre.

Mindez utal arra, hogy immunrendszert szabályozó gének sokalakúsága részt vesz a daganatkörnyezeti serkentő és gátló immunsejtek arányának kialakításában.

A TGF β -jelzőkövetítéssel kapcsolatos hét gén alakúsága egyszerűen vizsgálható, a TGF β -jelzőkövetítési mutató könnyen megállapítható. Segítségével nemcsak a kórjóslatra következtethetünk, hanem a daganatsejtek platinaérzékenysége is.

- A kiújult petefészekrák teljes eltávolítását (R0) előnyösnek véljük, meghosszabbíthatja a betegek életét: a daganatmentes és az általános túlélés is hosszabb (lásd 77. oldal). Ez az egyik legjelentősebb kórjóslati tényező. A műtét nőorvosi daganatgyógyászati központban végzendő. A részleges daganateltávolítás nem ajánlott: nem javít a betegek helyzetén, felesleges megterhelés, kockázatás stb.

- Nehéz azoknak a betegeknek a kiválasztása, akiknek a medencében, hasüregben kiújult daganata minden bizonnyal teljesen eltávolítható. Fogódnak pontrendszerre dolgoztak ki (AGO-, MSK-, Thian-rendszer; lásd 76. oldal). A képpalkotók közül az MR a legalkalmasabb, de az FDG PET-et is sokan ajánlják. Egyik pontrendszer sem 100%-os; figyelembe vétele mégis célszerű – mindenkor egyedi mérlegelés szerint. Alapelv: a platinaérzékeny daganatoknál (kiújulás 6 hónapon belül) műtét nem javasolt. A platinaérzékeny esetekben a következőket érdemes szem előtt tartani.

- A beteg általános állapota; csak a jó erőnlétben lévő betegeket (ECOG 0–1) célszerű műteni.
- A kiújulások száma, elhelyezkedése, kiterjedtsége. Egyetlen körülírt képlet nagyobb eséllyel távolítható el, mint több. Szintén nagyobb az esélye a medencei kiújulás kivételének, mint a hasüregben lévőnek. A hashártyai szóródásnál a műtét akkor jöhet szóba, ha a kezelésmentes időszak legalább két, de inkább 3 év volt. A hasvíz, főleg ha sok (> 500 ml), hashártyai szóródásra utal; az alacsonyfokú és a magasfokú kiújult petefészekrákoknál is rossz kórjóslati jel.
- A kezelésmentes időszak hossza; minél hosszabb ez az időszak, annál inkább vállalkozhatunk a műtetre.
- Megfelelően eltávolítható (R0) volt-e a daganat az első műtéténél; ha nem lehetett a daganatot teljesen eltávolítani, kicsi a valószínűsége, hogy a kiújult daganatnál sikerülni fog.
- A CA125-szint (esetleg HE4 és más jelzők) értéke. Magas szint, ha a kiújult daganat nem nagy, szóródást jelöl.

- Távoli (hasüregben kívüli) kiújulás kezeléséhez a vonatkozó szakorvos (például tüdőáttétet tüdőgyógyász) bevonása is szükséges. Ezek teljes eltávolítása rendkívül előnyös, a kórjóslat jó, és kiegészítő gyógyszeres kezelés sem feltétlenül szükséges (22).

- A kiújult hámeredetű petefészekrákok sejtei gyakran érzéketlenek vagy kevésbé érzékenyek, avagy érzéketlenné válnak a gyógyszerekkel szemben. Ebben a gyógyszer-érzékletlenség kialakulási folyamatainak egyazon daganatban több formája is részt vehet: egyazon petefészekrák sejtei tehát különböző módon lehetnek érzéketlenek a gyógyszerekre, és előfordulnak a gyógyszerre érzékeny sejtek is.

- A kiújult petefészekrák elsődleges gyógyszeres kezelésének irányelvei állandóan változnak az új daganatellenes gyógyszerek előtérbe kerülésével és a klinikai vizsgálatok szerint. Egyes irányelvek nem fogalmazhatók meg, egyedi mérlegeléssel választhatunk; a platinakészítmények még mindig meghatározók. A lehetőségek téra folyamatosan bővül, lehetővé téve a sejtmergező szerek kiegészítését vagy elhagyását, a kezelési mód és időszak eldöntését. A választásban a molekulavizsgálatok eredményei irányíthatnak, például a BRCA-ságos rákoknál PARP-gátlókat adunk (lásd 42. oldal). Klinikai vizsgálatokban tanulmányozzák az érzéketlenséget és az immunellenőrző pontokat gátló gyógyszereket is.

- A kiújult daganat teljes eltávolítása, noha meghosszabbítja a betegek életét, nem gyógyítja meg a betegeket, akkor sem, ha gyógyszerek adásával – beleértve a molekulacélzó készítményeket is –, egészítjük ki. Ezért vizsgálták ezeknél a betegeknél is a magas hőmérsékletű hasüregi kemoterápia (HIPEC) hatékonyságát (23). A kezelés ígéretes, kellő megítéléséhez azonban további vizsgálatok szükségesek.

- Fontos kórjóslati tényező a daganatok érettsége és szöveti szerkezete: az alacsonyfokú petefészekrákos betegek életkilátásai jobbakként, mint a magasfokú petefészekrákban szenvedők.

- A kiújult petefészekrák kezelésében fennálló régi bizonytalanság – műtét + gyógyszer vagy csak gyógyszer – megoldásához előtérbe került a sugárkezelés. Válogatott, főleg körülírt kiújulásoknál ez a legmegfelelőbb. A kezelés célja a daganat féken tartása (ha lehet elpusztítása) az életminőség fenntartása.

■ A JÖVŐ ÚTJAI

A hámeredetű petefészekrákos betegek ellátásának sarkalatos kérdése a korai felismerés és a megelőzés. Mindkettőnél vannak lehetőségek, ezeket általában nem használjuk ki eléggé, nagyobb odafigyelés szükséges. A családi előfordulás felfedésének jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni. Szűrés csak a rákra hajlamosító csírasejtes génhibát hordozóknál hatékony, a népesség rendszeres szűrése újabb molekuláris jelzők stb. alkalmazásával lehet megfelelő.

A hámeredetű petefészekrákok szerkezetének, biológiájának genetikai és molekuláris feltárása sokban megváltoztatta és folyamatosan módosítja korábbi elképzeléseinket, kezelési módjainkat. Feltartóztathatatlannal haladunk az egyedi kezelésekre irányába, de még hosszú az út.

Jó okkal feltételezhető, hogy – hasonlóan az emlőrákhoz – a petefészekrák kezelése is eltolódik a gyógyszerek irányába. Az emlőrák kezelésére rendkívül kiterjedt műtétekkel kezdődött, a sebészeti területe azonban fokozatosan szűkült, és várhatóan tovább fog zsugorodni, esetleg teljesen átadja helyét a gyógyszereknek. Hasonló folyamat várható a petefészekrák ellátásában is; a sebészi bravúrosság napjainak előbb-utóbb bealkonyodik. Egyelőre még sok az akadály; a kutatások feladata ezek elhárítása:

- A hatásos gyógyszeres kezelés legjelentősebb megghiúsítója a ráksejtek gyógyszerekkel szembeni érzéketlenségének a kialakulása; a gyógyszer-érzéketlenség jóformán mindegyik kiújult hámeredetű petefészekráknál idővel bekövetkezik, de már az elsődleges kezelés alatt is kialakulhat; és vannak a szokványos kezelésre eleve érzéketlen ráksejtek is. A hámeredetű petefészekrákok sejtjeiben rendre többféle érzéketlenség is kifejlődik, és ezek nincsenek mindegyik sejtben jelen. A leglényegesebb teendő az érzéketlenség okának, formáinak megállapítása: milyen folyamatok idézik elő, lehet-e azokon változtatni, illetőleg a kezelést azok szerint módosítani.
- A petefészekrákok molekuláris elemzése már nem is annyira a jövő, hanem a jelen követelménye. A génműködési zavarok felfedése, nemcsak a gyógyszerekkel szembeni ellenállás, hanem a gyógyszerérzékenység szempontjából is mérvadó. Például a PARP-gátlók hatékonysága a HR-hiányos daganatokban. A molekuláris vizsgálatok új összefüggésekre deríthetnek fényt, például: ha a HR-hiány az RB1-vesztéssel társul, a kezelés rendkívül hatékony, és a daganatmentes túlélés tartós (24). A lehetőségek igen sokfélék; ismeretük váltja fel a tapasztalatra alapozott kemoterápiát az adott daganat szerint pontosított kezeléssel, beleértve a molekulacéltó kezeléseket is.
- Jelentős erőfeszítéseket tesznek a gyógyszerek célzott ráksejtekbe juttatására. Biztató az ellenanyag-gyógyszer kettősökkel* (antibody–drug conjugates) végezhető kezelés. A ráksejtre fajlagos ellenanyaghoz kapcsolják a gyógyszert, így az csak a ráksejtekhez kötődik. Előnye: a ráksejtekhez nagyobb töménységben kerül a gyógyszer, hatásosabban pusztít, az ép sejtekhez viszont alig kötődik, jóval enyhébb és kevesebb a mellékhatás. Továbbá az is kedvező, hogy nem kötött a daganatburjánzáshoz: ismert, hogy a sejtmergező szerek leginkább a gyorsan osztódó sejteket pusztítják. Az ellenanyag-gyógyszer kettősökkel 3. szakasz vizsgálatot hámeredetű petefészekrákos betegeknél is folytatnak (25).
- Egyre inkább előtérbe kerül az immunkezelés, ez a közeljövő nagy lehetősége. Az immunellenőrző pontokat gátló szerek felfedezése, alkalmazása áttörést hozhat.
- A ráksejtek mikrokörnyezete meghatározó a daganatburjánzás szempontjából. A mikrokörnyezet megismerése és megváltoztatása még nem tisztázott kezelési lehetőségeket rejt magában. Például az immunsejtek bejuttatásának serkentése. Lényeges a kórjósolat és a gyógyszerérzékenység megállapításában is.

- Mivel a petefészekrák sejtjeinek genetikai jellegzetességei sokfélék, a több molekuláris támadású (DNS-javító folyamatok, sejtör, jelkövetítés stb.) több gyógyszeres kezelése várhatóan előtérbe kerülnek, és képesek lesznek az összes ráksejt elpusztítására, a kiújulások megakadályozására.

A molekuláris forradalomtól a kórismezésben, a daganatok kiterjedtségének megítélésében (pontosabb, mélyebbre látó képalkotó vizsgálatok) szintén jelentős előrelépés várható.

A ráksejtek genetikai arculatának feltárása tehát a jövő meghatározó teendője. Erre a genetikai vizsgálatok lehetőségeit is elő kell készíteni. A genom teljes feltárására megvan a lehetőség, a hangsúly a klinikai igényeket gyorsan kielégítő, célzott vizsgálatmódszerek kidolgozásán van. Számos már megvalósult, például a Myriad HRD test és a Foundation Medicine loss-of-heterozygosity assay, amelyek a HR-hiányos daganatokat azonosítják, lehetővé téve a PARP-gátlók adásának javallatát.

A felsorolást még jócskán folytathatnánk, és biztosan felszínre kerülnek még nem is sejtett ismeretek is. Az irodalmi adatok elmélyedett ismeretével sem látunk a jövőbe, csupán azt mondhatjuk meggyőződéssel, hogy klinikai molekuláris orvostudományi jártasság nélkül a gyakorló orvosok nem fogják tudni megfelelően ellátni betegeiket.

IRODALOM

1. Schenken R. Endometriosis: pathogenesis, clinical features and diagnosis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis>.
2. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up. *Gynecol Oncol* 2016;143(2):270–5.
3. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of stage shift in women diagnosed with ovarian cancer during phase II of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study. *J Clin Oncol* 2017; 35:1411–20.
4. Elias KM, Guo J, Bast RB. Early Detection of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2018;32:903–14.
5. Yang WL, Gentry-Maharaj A, Simmons A, et al. Elevation of TP53 autoantibody before CA125 in preclinical invasive epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(19):5912–22.
6. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359(6378):926–30.
7. Evans EC, Matteson KA, Orejuela FJ, et al. Salpingo-oophorectomy at the time of benign hysterectomy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2016;128:476–85.
8. Modesitt SC, Pavlik EJ, Ueland FR, et al. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. *Obstet Gynecol* 2003;102:594–9.
9. Mariya T, Hirohashi Y, Torigoe T, et al. Prognostic impact of human leukocyte antigen class I expression and association of platinum resistance with immunologic profiles in epithelial ovarian cancer. *Cancer Immunol Res* 2014;2(12):1220–9.
10. Mullen MM, Kuroki LM, Thaker PH. Novel treatment options in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol* 2019; 152:416–25.

11. Makvandi M, Xu K, Lieberman BP, et al. A radiotracer strategy to quantify PARP-1 expression in vivo provides a biomarker that can enable patient selection for PARP inhibitor therapy. *Cancer Res* 2016; 76:4516–24.
12. Bakács T, Szász AM, Dank M. Az immunellenőrző pontok gátlása alacsony dózisban biztonságos és hatékony lehetőség az áttétes daganatok kezelésében. *Nőgyógy Onkol* 2018;23:16–24.
13. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386: 249–57.
14. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al, and the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, and the NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363: 943–53.
15. Xu W, Rush J, Rickett k, et al. Mucinous ovarian cancer: A therapeutic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;102:26–36.
16. Cybulska P, Da Cruz Paula A, Tseng J, et al. Molecular profiling and molecular classification of endometrioid ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2019;154:516–23.
17. Webber K, Friedlander M. Chemotherapy for epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:126–38).
18. Melin AS, Lundholm C, Malki N, et al. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:546-554.
19. Lheureux S, Gourley Ch, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2019;393:1240–53.
20. Canaz E, Grabowski JP, Richter R, et al. Survival and prognostic factors in patients with recurrent low-grade epithelial ovarian cancer: An analysis of five prospective phase II/III trials of NOGGO metadata base. *Gynecol Oncol* 2019;154:539–46.
21. Gagno S, Poletto E, Bartoletti M, et al. A TGFβ associated genetic score to define prognosis and platinum sensitivity in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.10.019>.
22. Boyles GP, Brown J, Naumann RW. Complete surgical resection of isolated recurrent high-grade epithelial ovarian cancer in highly selected patients without chemotherapy is associated with an excellent outcome. *Gynecol Oncol Rep* 2019;28:58–60.
23. Fahim MI, Nassar OA, Mansour OM, et al. Combined cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as a treatment for recurrent epithelial ovarian cancer - National Cancer Institute experience. *J Egypt Nat Cancer Inst*. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2018.10.003>.
24. Garsed DW, Alsop K, Fereday S, et al, and the Nadia Traficante, for the Australian Ovarian Cancer Study Group. Homologous recombination DNA repair pathway disruption and retinoblastoma protein loss are associated with exceptional survival in high-grade serous ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24:569–80.
25. Moore KN, Vergote I, Oaknin A, et al. FORWARD I: a phase III study of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer. *Future Oncol* 2018;14:1669–78.