

Változások a petefészekrák ellátásában

SZÁNTHÓ ANDRÁS DR.,¹ RÉVÉSZ JÁNOS DR.²

¹Semmelweis Egyetem ÁOK I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

²B.A.Z. Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Sugárterápiás és Klinikai Onkológiai Intézet

E-posta: szantho@noi1.sote.hu

■ ÖSSZEFOGLALÁS

A petefészekrák a női nemi szervi daganatok halálozásában vezető helyet foglal el. Kezelésében két fontos eszközünk, a sejtsökkentő műtét és az ezt követő gyógyszeres kezelés (taxán-platina) segítheti az elsődleges ellátás kedvező kimenetelét. A betegek 70–80%-ában hatásos a kezelés, később azonban számítanunk kell a betegség kiújulására. A vezető európai és amerikai daganatközpontokban 2013 őszén áttekintették, mely módszerek segíthetik a kezelési eredmények javítását. Alapvető a daganat pontos szövettani és genetikai jellemzése, mindezek alapján a célzott kezelés alkalmazása. A kezelést követő ellenőrzésnél a daganatjelző (CA125) emelkedése előre jelezheti a betegség kiújulását. A korszerű digitális keresztmetszeti képalkotó vizsgálatok (spirál-CT, UH, MRI, PET-CT) egyértelműen igazolhatják a kiújulást. A kiújult daganatot meghatározott esetben részlegesen vagy teljesen eltávolítjuk. A kezelés eredményességének javulása várható – válogatott esetekben – a hasüregi (intraperitonealis) kemoterápiától. Más esetekben a platinaérzékenységtől függően más daganatellenes szerekkel, érkepződést gátlókkal pusztítható a daganat.

Kulcsszavak: petefészekrák, hasüregi kemoterápia, dose-dense kemoterápia, érkepződésgátlás, daganatkiújulás

■ SUMMARY

Ovarian cancer is the leader in gynecological malignances mortality. Two fundamental therapeutic entities – cytoreductive surgery and cytotoxic therapy including paclitaxel-carboplatin combination – can lead to the desired primary outcome. The clinical benefit is approximately 70–80% but later the clinical relapse in most cases is obligatory. In 2013 the leading American and European gynecological centres over-viewed, how they can positively influence the efficacy of the management. The baseline is the adequate pathological and genetic description of the tumor used for the personalised therapy of the patient. During the follow up, the elevated serum tumor marker predicts the clinical relapse. The highly developed radiological examinations can support to define the final clinical diagnosis. In case of relapse the second surgical procedure can totally or partially resect the tumor. In some

cases alternative cytostatic regimens like intraperitoneal treatment can be the breakthrough. Mainly the choice of the second cytotoxic regimen depends on the platinum sensitivity and therapeutic use of angiogenesis inhibition agents comes with significant improvement.

Keywords: ovarian cancer, intraperitoneal chemotherapy, dose dense chemotherapy, antiangiogenesis, cancer recurrence

■ ÁLTALÁNOS MEGFONTOLÁSOK

A hámeredetű petefészekrák a nemi szervi daganatok halálozásában évtizedek óta a vezető kórkép hazánkban, a fejlett országokhoz hasonlóan. A daganat szóródása előtti, korai felismerése nehéz, szűrésre, korai felismerésre népességi szinten alkalmazható módszer nincs. Ebből adódóan az esetek háromnegyede a diagnózis felállításakor már előrehaladott stádiumban van, és így évente közel 700 beteg halálát okozza Magyarországon (1), Európában 2012-ben 65 538 új esetet és 42 704 halálesetet regisztráltak (2). A kezelési eredmények javulása érdekében a petefészekrák ellátásában néhány ponton változtatás szükséges. 2013 őszén az Európai Klinikai Onkológiai Társaság (ESMO) és az Amerikai Nemzeti Rákhálózat (NCCN) is átdolgozta a petefészekrák ellátásáról szóló korábbi klinikai irányelveit (3, 4). Az alábbiakban a napjainkban javasolt fontosabb kezelési irányelveket ismertetjük a teljesség igénye nélkül.

A petefészekrák elfogadott kezelése a sejtsökkentő műtétet követő taxán- és platinatartalmú, 3 hetente alkalmazott ciklikus kemoterápia (5). A platinaalapú gyógyszerekkel elérhető 80%-os válaszadás az eredményes kezelés kezdetét jelenti csupán. A hatékonyság megítélésében a daganatmentes időtartamnak és a túlélésnek nagyobb a jelentősége, ebből a szempontból a hosszú távú eredmények nem kielégítőek. Még a szövettanilag igazolt teljes visszafejlődés sem eredményez minden esetben hosszabb túlélést: 40%-ában figyelhető meg két éven belüli kiújulás (6). A hatékony kemoterápiát követően kiújuló vagy a gyógyszerre érzéketlen daganatok ismételt kezelése általában csekély sikerrel kecsegtet. Emellett mind nagyobb elvárás, hogy a heterogén daganatokat is ne általánosan, hanem egyedi- leg, személyre szabottan kezeljük (3).

■ A SZÖVETTANI-GENETIKAI AZONOSÍTÁS KLINIKAI HATÁSAI

A patológiai kutatások eredményeire támaszkodva a petefészek daganatait kóeredetük alapján két fő csoportba sorolták. Az egyes csoportokba tartozó daganatok kialakulása, kezelése, a kezelésre adott válasza különbözik egymástól (7, 8).

Az I. csoportba a világossejtes és az endometrioid rák került, amely atipusos endometriosis talaján alakul ki, valamint a nyákos daganat, amely a jóindulatú vagy kevésbé rosszindulatú (low malignant potential) mucinosus daganatból fejlődik ki. Ezen daganatok a petefészekrákok 30%-át alkotják, és jellemzően lassabban növekednek, korai stádiumban ismerjük fel őket, ám a kemoterápiával szemben ellenállóbbak. A nyákos daganatokban a KRAS- és a HER2-hiba mutatható ki, a világossejtesben az ARIDIA hibás; ez utóbbi jelen van az endometrioid daganatokban is, ott azonban PTEN molekuláris eltérés is kimutatható (9). Az endometrioid típusúak jól válaszolnak a kezelésre, a nyákos és a világossejtes daganatok azonban csak 15%-ban érzékenyek a hagyományos gyógyszerekre, ezért az utóbbiaknál a taxán-platina adását PARP- (polyadenozin-difoszfát-ribóz-polymeráz) gátlókkal egészítjük ki a hatásosabb kezelés reményében. Megfigyelhető ugyanakkor az is, hogy a BRCA1- és BRCA2-hibás rákok érzékenyebbek a gyógyszerekre (8). Az alacsony fokozatú (low grade) savós daganatokban BRAF- és KRAS-eltérések mutathatók ki; ilyen esetben a MEK-gátlók lehetnek hatásosak (1. táblázat).

A II. csoportba az éretlen (high grade) savós daganat került, amely a petevezeték hasi szájadéka körül kialakuló savós tubaris intraepithelialis carcinomából gyorsan fejlődik ki (11). Ezek alapján merül fel a petevezetékek megelőző eltávolítása a korábbiakban alkalmazott megelőző függelékeltávolítás helyett, egyéb okból végzett nőgyógyászati hasi műtétnek (10-12). A hámeredetű petefészekrákok 60-70%-a tartozik ebbe a csoportba. Molekuláris szerkezetük és a kezelésre adott válaszarányuk is különbözik. Az éretlen savós daganatok genetikailag kiegyensúlyozatlan sejtjeiben P53-hiba mutatható ki; 80%-ban érzékenyek a sejt mérgező kezelésre (8).

Lényeges, hogy mindegyik szövettani csoportban kimutatható az érfal endothel növekedési faktorának (VEGF) fokozott kifejeződése, amely lehetőséget teremt az érképződésgátló (angiogenezis-gátló) szerek alkalmazására petefészek-daganatok esetében is (13). A kutatási eredmények azt mutatják, hogy

jelentős különbség van a kezelésre adott válaszban és a túlélésben a daganat szövettani formája szerint. Mackay és munkatársai (14) 8704 beteg, valamint Winter és munkatársai (15) 1895 beteg adatait értékelték, és azt találták, hogy a taxán-platina kezelés a savós és az endometrioid daganatban szenvedőknél hatásos, a világossejtes és nyákos daganatosoknál kevésbé: ők lényegesen rövidebb ideig éltek. Fontos megállapítás, hogy a hámeredetű petefészekrákok fokozottan képezik a VEGF-et, ezért a kezelésben a VEGF-gátlók jelentősek lehetnek (13).

A petefészekrákok sokfélék, ezért a kezelési javaslatokat a szöveti szerkezetük szerint határozzák meg. A nyákos daganatok kezelésére, a gyomor-bélrendszeri rákoknál bevált capecitabin és oxaliplatin +/- bevacizumab kezelés mintájára, a paclitaxel-carboplatin +/- bevacizumab adását javasolják.

■ A GYÓGYSZERES KEZELÉS GYAKORLATA NAPJAINKBAN SEJTMÉRGEZŐ KEZELÉS

Az első vonalban alkalmazott platinaalapú szabvány kezelési módszert követően a hatékonyság fokozása volt a következő cél. Vizsgálatokat a mennyiségerősség (dose-dens), a hasüregi kezelés, a hármas gyógyszerek, valamint új, platinatartalmú kezelések irányában végeztek (16).

A mennyiségerősség (dózisdenzitás és dózisintenzitás) (17, 18) kezeléseknél az adott hatóanyag összmennyisége nem változik, csupán az adagolás többszöri, a beteg rövidebb idő alatt kapja meg ugyanazt a mennyiséget. Ennek célja a hatóanyag csúcstöménységének és ezzel a mellékhatásoknak a csökkentése úgy, hogy a hatóanyag kezelési vérszintje tartósabban maradjon fenn. Klinikailag a mellékhatások gyakoriságának és súlyosságának csökkenése és a kezelés hatékonyságának javulása várható.

A mennyiségerősség kezelése kialakítása általában a dose-dens kezeléseknél tapasztalatain alapul. Ennek során már megnövelt az összmennyiség, ugyanakkor az időbeni adagolás változatlan. Célja, hogy fokozzuk a kezelés hatékonyságát a mellékhatások súlyosbodása nélkül. A hámeredetű petefészekrákok mennyiségerősség kezelésével foglalkozó tanulmányban a szokványos paclitaxel-carboplatin kezelést hasonlították össze a carboplatin 3 hetente + paclitaxel 80 mg/m² hetente, azaz ciklusonként három alkalommal, adagolási formával. A carboplatin mennyisége tehát mindkét karon egyforma

1. táblázat. A petefészekrák szövettani csoportjai

	Szövettani típus	Molekuláris eltérés	Daganathoz vezető eltérés
I. típus	Érett, savós daganat	KRAS, BRAF és PIK3CA, ERBB2	Savós borderline daganat
	Nyákos daganat	KRAS és HOXA11	Cystadenoma/borderline daganat
	Endometrioid	HOXA10; PTEN és MMR jelátvitel gátolt; ARIDIA	Atypusos endometriosis
	Világossejtes	PTEN és MMR, ARIDIA, jelátvitel gátolt	Atypusos endometriosis
II. típus	Éretlen savós	BRCA1, BRCA2 és TP53 hibák	Tubaris intraepithelialis carcinoma

(AUC6) volt, a paclitaxel mennyisége azonban ciklusonként 175 mg/m²-ről 240 mg/m²-re növekedett (18). Az új kezelési mód a javulás időtartamát a szokványos kezeléssel elérhet 17,2 hónapról 28 hónapra növelte, és az átlagos túlélés is szignifikánsan hosszabb volt (58,7 és 51,1 hó) (17-18). Az alcsoporthoz tartozók elemzése azonban azt mutatta, hogy a kezelés előnye csak azoknál érvényesül, akiknél a daganatot nem lehetett tökéletesen eltávolítani; a maradékdaganat nagyobb volt 1 cm-nél. Az új kezelésben részesülőknél a mellékhatások közül csak a vérszegénység és fáradékonyság volt gyakoribb.

Hazánkban ez a kezelés nem szabvány, alkalmazására csak előzetes engedélyeztetést követően van lehetőség.

További értékes adatokat szolgáltat az a vizsgálat, amely mindkét hatóanyag esetében vizsgálja a mennyiségerősség hatékonyságát (19).

HASÜREGI KEZELÉS

A petefészekrák a hasüreg betegsége, a leváló daganatos sejtek abban szóródnak és tapadnak meg. A hasüregi folyadék élettani, óramutató járásával megegyező irányú áramlása miatt elsősorban jobb oldalon, a felszálló vastagbél melletti árokban, a rekesz jobb felén, a májtokon és a csepleszben alakulnak ki áttétek. A daganat a belek felszínén és a bélfodorban adhat áttétet, a belek lumenébe azonban ritkán tör be, de kiterjedt béláttétek esetén bélelzáródást okoz (6). A hasüregi gyógyszerbevitel, amelynél a hatóanyag közvetlenül érintkezik a ráksejtekkel, elvileg fokozhatja a kezelés hatékonyságát. Az Amerikai Nemzeti Rákhálózat legfrissebb ajánlása szerint (4) ez a kezelés válogatott, olyan III. stádiumú esetekben javasolt, amikor a daganatot csaknem teljesen eltávolítható, a visszamaradt daganat 1 cm-nél kisebb, úgynevezett kistérfogató maradékdaganat. Ezt az ajánlást véletlenbeválasztásos vizsgálatok igazolják (1. fokú bizonyíték). Az ugyancsak optimális eredménnyel műtött II. stádiumú esetekben még további vizsgálatoktól várják az eredmények megerősítését (jelenleg csak 2A bizonyítási szint). Az említett ajánlás I. és IV. stádiumban nem javasolja a hasüregi kezelést. Lényeges kérdés a vérképzőszervi károsodás, amelynek mérséklődése ugyancsak várható lenne a hasüregi kezelésnél. Több vizsgálat eredményei szerint az IP alkalmazás 20–25%-al csökkentette a halálozást a szokványos kezelésekhöz viszonyítva (20–22), a mellékhatások azonban jelentősen fokozódtak. Elsősorban a kezelési nehézségek és az állandó porttal kapcsolatos gondok miatt nem honosodott meg ez a kezelési módszer Európában, de az Egyesült Államokban válogatott esetekben viszonylag gyakran élnek vele. Az IP kemoterápia biztató formája a műtét alatti kezelés, amelyet gyakran hőkezeléssel (hyperthermia) is társítanak.

AZ ÉRKÉPZÉS GÁTLÁSA (ANGIOGENEZIS-GÁTLÁS)

A petefészekrák kezelésében is reményt keltő az alapkezelést kiegészítő célzott kezelés. A daganat érképződését gátolja a bevazimab, amely egy monoklonális ellenanyag, a VEGF közvetlen gátlásával fejt ki hatását. A petefészekrákok

95%-ában a VEGF fokozott kifejeződése mutatható ki (13). A VEGF növeli az erek – beleértve a hashártyai erek átteresztőképességét, emiatt a hasüregi folyadék felszaporodik, hasvíz keletkezik. A felszíni hám fokozott VEGF-kifejeződésének hatására az hasvíztermelés fokozódik. A petefészekrákok érdúsak; biológiai erőszakosságuk szorosan összefügg az érsűrűséggel (12). A bevazimab a daganat ereit visszafejleszti, az új erek növekedését gátolja, a túlélő érhálózatban pedig csökkenti az átteresztőképességet, így erősíti a kezelés hatékonyságát. A bevazimab alkalmazását két, III. szakasz vizsgálatban tanulmányozták (23). A kemoterápiával még nem kezelt, előrehaladott vagy áttétes petefészekrákban szenvedő betegek carboplatin–paclitaxel kezelését kiegészítették érképződést gátlóval, így eredményesebb volt a kezelés. A vizsgálatba 1873 megműtött, IIIC- vagy IV. stádiumú, hámeredetű petefészek-, elsődleges hashártyai vagy a petevezetékben kiinduló daganatos beteget vontak be. Az esetek 34%-ában optimális, 40%-ában szuboptimális műtétet végeztek, a betegek 26%-nál már a kórismézésnél áttétet észleltek. A betegeket véletlenszerűen csoportosították. Az első vizsgálati csoportba tartozók a szokásos carboplatin–paclitaxel kezelést kapták 6 alkalommal, placeboval kiegészítve. A második csoportban a placebo helyett bevazimabot adtak 15 mg/kg mennyiségben, a harmadik karon a bevazimab adását fenntartó adagban folytatták úgy, hogy a kezelés teljes időtartama 15 hónap volt. A vizsgálatban a progressziómentes (PFS) és az általános túlélési adatokat elemezték, és megfigyelték, hogy a kezelés mennyire biztonságos.

A progresszió, meghatározásuk szerint, lehetett kémiai, radiológiai és/vagy klinikai. Ennek alapján a PFS a szokványos kezelést kapó csoportban 10,3 hónap, az együttes kezelést kapó csoportban 11,2 hónap, a tartós együttes karon pedig 14,1 hónap volt. Ez utóbbi csoport esetében a javulás szignifikáns volt a szokványos carboplatin–paclitaxel kemoterápiához viszonyítva. Amennyiben a PFS-t a RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) szerint értékelték (cenzorált analízis), a túlélés az első karon 12 hónapnak, míg a harmadik karon 18 hónapnak adódott. A különbség ebben az esetben is szignifikáns volt (16). A másodlagos végpontként vizsgált általános túlélés tekintetében a különböző csoportok között nem volt szignifikáns eltérés. A biztonságosság vonatkozásában a bevazimabra, valamint a kemoterápiára jellemző mellékhatásokon kívül egyéb nem kívánatos hatást nem észleltek. A vizsgálat ezek alapján megállapította, hogy a szokásos carboplatin–paclitaxel kezelés bevazimabkezeléssel kiegészítve és folytatva hatékonyabb, mint a szokványos kemoterápia. A kezelést a betegek jól viselték, a mellékhatások egyeztek a bevazimab korábbi klinikai vizsgálatokhoz észlelt mellékhatásokkal.

Mások a bevazimabot 7,5 mg-os mennyiségben adták 12 hónapig előrehaladott, áttétes, valamint I. és II. stádiumú petefészekrákos betegeknek is, összesen 1528 betegnek (G3-as/világossejtes I. és IIA stádium 10%; IIIB és IV. stádium, főleg savós 90%) (23). Az egyik csoportban a betegek a szabvány

paclitaxel–carboplatin kezelést kapták, a másik csoportban kiegészítették a kezelést bevacizumabbal úgy, hogy a betegek a 6. ciklus kemoterápiát követően további 12 ciklusnyi 7,5 mg mennyiségű bevacizumabkezelésben részesültek. A vizsgálat elsődleges végpontja a PFS, a másodlagos végpontok a tény-szerű válaszadási arány, az általános túlélés, a kezelés biztonságossága, továbbá az életminőség vizsgálata voltak. A PFS a kemoterápiás karon 17,3 hónap volt, míg a bevacizumabbal kiegészített karon ez 19 hónap, a különbség szignifikáns (16). A PFS meghosszabbodás a szuboptimálisan műtött, III. és IV. stádiumú betegeknél volt a legszembetűnőbb (15,9 hónap szemben 10,5 hónappal). Az általános túlélés előzetes elemzése azt mutatta, hogy az 1 éves túlélési arány a kemoterápiás karon 93%, a bevacizumabbal kiegészített kemoterápiás csoportban pedig 95%.

A fentiek alapján a szokásos paclitaxel–carboplatin kezelést és a bevacizumab együttes adását ajánlják a FIGO IIIB, IIIC és IV. stádiumú, hámeredetű petefészek-, petevezeték- vagy elsődleges hashártyai rákban szenvedők első kezelésére (24); erre hazánkban is van lehetőség egyéni elbírálás alapján.

■ A KIÚJULÁS ÉSZLELÉSE ÉS MEGHATÁROZÁSA

Az optimálisan műtött és ezt követően 6 szériában alkalmazott taxán–platina kezelés hatására daganatmentessé vált betegek rendszeres ellenőrzése daganatjelző, fizikális és képalkotó vizsgálattal rendkívül fontos, tekintve, hogy az esetek kétharmadában két éven belül kiújul a daganat, és a képalkotó módszerrel igazolt kiújult esetekben az öt éves túlélés mindössze 10% (25). A daganat kiújulásának meghatározásában – ami napjaink nőgyógyászati onkológiai kérdések közül az egyik legtöbb gondot okozó kérdés – is történt változás (25). Több mint 10 éve, 2000-ben vezették be a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) szerinti meghatározást, amelyet 2010-ben újítottak meg (26, 27). A kiújulás kimutatására daganatjelzők (CA125, HE4), csak akkor alkalmasak, ha a vérszint a betegség megállapításakor magas volt, és a kezelés hatására normalizálódott; ekkor az ismételt emelkedés felveti a szerológiai kiújulás gyanúját (3). Klinikai tünetek hiánya esetén digitális keresztmetszeti képalkotó eljárások (CT, MR) és funkcionális képalkotó eljárások (PET-CT, PET-MR) alkalmasak a daganat felderítésére (25, 29). A CA125-érték emelkedésének megítélése nem egyértelmű. *Rustin és munkatársainak* (26) vizsgálata szerint a csak szerológiai recidíva (daganatjelző-emelkedés) alapján kezdett kezelés és a klinikai tünetek és/vagy képalkotó eljárásokkal kimutatott kiújulás esetén kezdett kezelés, jóllehet közöttük átlagosan 4,5 hónap idő telt el, a teljes túlélésben nem különbözött szignifikánsan. Ez azt támasztja alá, hogy az ismételt kezelés időpontjának meghatározása nagyon gondos mérlegelést igényel (26).

■ A SEBÉSZI ELLÁTÁS JELENTŐSÉGE

A petefészekrák kezelésében a sebészeti beavatkozás – az ún. sejtszűrés (citoredukció) – mértéke döntően befolyásolja a beteg túlélését. A kezelési terv döntések sorozata: helyes

döntések vezethetnek a leghosszabb idejű minőségi életévekhez. Különös súllyal esik latba a műtét és a gyógyszeres kezelés összehangolása; csak a kettő megfelelő egyeztetésével kezelhetjük a beteget hatékonyan, ezért is döntő, hogy a beteget szakosodott központban lássák el. Az elmúlt évtizedek és napjaink gyakorlatában is a betegeket nőgyógyász-onkológusok kezelik. A műtéti eljárások és a gyógyszeres kezelés gyors fejlődése azonban szinte megoldhatatlan nehézség elé állítja az orvosokat: a beteget kiválóan műtő orvostól nem lehet elvárni, hogy a gyógyszerelésben is naprakész legyen (16). A nőgyógyászati daganatos betegek ellátásában egyre inkább részt vesznek a klinikai onkológia és a sugárkezelés képviselői.

A kiújulások kezelésében ismét szóba jön a műtéti megoldás. A ma már hazánkban is bevezetett nőgyógyászati daganatsebészet ráépített szakvizsga (31) lehetővé teszi, hogy a daganatsebészetben megfelelően jártas nőgyógyászok végezzék a daganatos betegek életkilátásait meghatározó műtéteket. A betegek gyógyítása és az előbb említett megfontolt döntések meghozatala szakmaközi megállapodáson, daganatbiztonsági véleményen kell, hogy alapuljon. Ennek kialakításakor új kezelési szemlélettel, új fogalmakkal szembesül a daganatgyógyász, úgy mint: köztes hasműtét (intervallum laparotomia), műtéti optimalitás sejtszűrés (citoredukció), platinaérzékenység stb. (16).

Változott a műtéti eredmény értékelése is. Korábban az 1 cm-nél kisebb látható daganat visszamaradása esetén is optimálisnak tekintették a beavatkozást, napjainkban már csak a teljesen daganatmentes állapot fogadható el optimális sebészeti eredménynek. A környéki nyirokcsomók eltávolítása azon esetekben, ahol sikerül a látható daganat teljes eltávolítása, tovább javíthatja az eredményeket. A korai esetekben 15–17%-ban alakul ki nyirokcsomóáttét, harmadik stádiumban 31%-ban, a negyedikben pedig már 64%-ban mutatható ki a nyirokcsomókban ráksejt, többnyire a para-aorticus, de a kismedencei nyirokcsomók is gyakran érintettek. A hematogén áttét nem jellemző, de esetenként előfordul a májban, lépben, igen ritkán a tüdőben is.

A látható daganat teljes eltávolítását követően a túlélés 70 hónapnál hosszabb lehet, ezért nagyon lényeges, hogy a műtét megfelelő szakmai gyakorlattal és felszereléssel rendelkező központokban végezzék (32). Az élvonalba tartozó nőgyógyászati onkológiai központokban 60–70%-ban sikerül optimális műtétet végezni, a hazai eredmények 40% körüliek a nagyobb forgalmúakban, országosan azonban még szerényebbek (33).

Az elsődleges ellátás talán legkritikusabb kérdése: mi történjen azokkal a betegekkal, akiknél részben teherbíró képességük, részben a daganat előrehaladottsága nem teszi lehetővé a daganat teljes eltávolítását? A neoadjuváns kezelés az elsődleges daganat megkisebbitésének egyik lehetősége. A műtéti beavatkozást megelőző daganatellenes gyógyszeres kezelés csökkentheti a műtéti szövődeményeket és a halálozást, és elősegítheti a teljes értékű sebészeti beavatkozást, az úgynevezett intervallum

laparotomia végzését és a kezelés teljessé tételét. Kérdés: a két-féle kezelési módszer (elsődleges vagy köztes daganattávolítás) közül melyik a hatékonyabb? *Vergote és munkatársai* (34) 670 IIIC vagy IV. stádiumú, epithelialis petefészekrákos beteget kezeltek. A vizsgálatban elsőként a műtéten már átesett betegek vettek részt, akiknél azonban csak 41,6%-ban sikerült optimális nyílt hasi műtétet végezni. A szuboptimálisan műtött betegek 58,4%-ánál 3 ciklus kemoterápiát követően ismételt sejtcsökkentő műtétet végeztek, majd további 3 ciklus kemoterápiát adtak. A vizsgálatban összehasonlították a két betegcsoportban előforduló műtési szövődmények gyakoriságát, valamint a betegség kiújulásáig eltelt időt. Kiderült, hogy a műtési szövődmények aránya lényegesen magasabb volt az elsődlegesen szuboptimálisan operált betegeknél. A 8 éves utánkövetés alatt a két betegcsoport között nem találtak érdemi különbséget sem a kiújulásig eltelt időtartam, sem a teljes túlélés vonatkozásában. Napjaink folyamatban levő vizsgálatainak előzetes adatai, úgy tűnik, megerősítik a neoadjuváns kezelés helyét az előrehaladott (stádium IIIC) hámeredetű petefészekrákos beteg ellátásában. A korábbi elvek az elsődleges műtétet helyezték előtérbe, emellett napjainkban a tumortesszetre való törekvés a legfontosabb szempont. Cél, hogy a legjobb életminőség mellett az elsődleges ellátás a legteljesebb daganatmentességet biztosítsa a betegnek az elsődleges műtét és kemoterápia vagy a neoadjuváns kezelés és műtét útján (16).

A kiújuló platinaérzékeny daganatok ismételt műtési kezelése ellentmondásos megítélésű. *Bristow* (35) kiemeli, hogy a műtét csak akkor lehet eredményes, ha sikerül a daganatos elválasztást teljes egészében eltávolítani. *Harter és munkatársai* (36) előzetes vizsgálatot végeztek, és úgy vélik, hogy azokat a betegeket szabad megműteni, akiknél az elsődleges műtét optimális volt, megfelelő általános állapotban vannak, és nincs kimutatható hasvíz. *Tian és munkatársai* (37) 1075 beteg adatait elemezve megkülönböztettek kis és nagy kockázatú csoportokat a műtét várható eredményességének megítélésére: az előbbiben 53,4%-ban, az utóbbiban 20,1%-ban lehetett a kiújult daganatot teljesen eltávolítani. A nemrégiben közölt, sokkőzpontú vizsgálat a platinaérzékeny kiújulásos kezeléseket vizsgálta: a csak gyógyszeres kezelést hasonlították össze a műtét és gyógyszeres kezeléssel (38).

A másodszori műtétet követően az ismételt gyógyszeres kezelés szükséges. A számos rendelkezésre álló másodvonalbeli gyógyszerekből kell kiválasztani a beteg számára a legmegfelelőbbeket, figyelembe véve az elsődleges kezelés formáját és az arra adott választ, valamint a daganatmentes időszak hosszát, amely 12 hónapon túl platinaérzékeny, 6 és 12 hónap között részlegesen platinaérzékeny, 6 hónapon belüli kiújulás esetén platinaérzékeny megítélést jelent (26). A platinamentes időszak meghatározó a további kezelés szempontjából (6). A platinaérzékeny daganatokat, amikor a kiújulás 1 éven túl következik be, jó eredménnyel lehet ismételt platinaalapú kemoterápiával kezelni, amelynek eredményessége felülmúlja az egyedüli platinakezelését (39). A platinaérzékeny, illetve

refrakter betegek kezelése esetén a panaszok enyhítése, az életminőség megőrzése a legfőbb cél. Ezek a betegek rendszerint meghalnak egy éven belül.

Kezelésre a heti vagy 3 heti paclitaxel, topotecan, PEG-ilált doxorubicin és gemcitabin adagolás jöhet szóba, az eredményesség 15% körüli, és az általános túlélés nem több mint 3–4 hónap. Az újabb irodalmi adatok szerint a petefészekrákban nagy mennyiségben kifejeződő folát-receptorokhoz kötődő folsav-desacetilvinblastin és a PEG-ilált liposzomális doxorubicin kezelés eredményes a platinaérzékeny petefészekrákos nőknél (40).

KÖVETKEZTETÉSEK

A petefészekrák kezelésében javasolt változások számos hazai nőgyógyászati daganatos beteget kezelő osztályt állítanak nehéz feladat elé. A patológiai osztályok számára a szokásos szövettani lelet kiadása megoldott, az új, molekuláris eltéréseket is figyelembe vevő alcsoportokba sorolás már gyakran meghaladja az osztály anyagi lehetőségeit. A műtét előtt és a kezelést követő ellenőrzéseknél a daganatjelzők vizsgálatán kívül a korszerű keresztszetszeti képalkotó eljárások (spirál-CT, MR, PET-CT) elérhetőségét és ennek anyagi feltételeit is szükséges biztosítani. A beteg sorsát meghatározó műtési beavatkozást nőgyógyászati onkológiai központokban, megfelelően gyakorlott – a jövőben akár „nőgyógyászati daganatsebészet” ráépített szakvizsgát is tett – orvoscsoport végezze az optimális műtési eredmény biztosítása céljából, vagyis, hogy látható daganat ne maradjon vissza. Azon esetekben, ahol nem várható optimális eredmény a műtéttől, a neoadjuváns kemoterápia hozhat jobb lehetőséget a halasztott műtési megoldásban. A gyógyszeres kezelésben nagyobb szerepet kell biztosítani a célzott kezelésnek az érzékelést gátló szerek alkalmazásával. A szisztémás kezelésen kívül a hasüregi kezelés is elősegítheti a kezelési eredmények javulását. Daganatkiújulás esetén a daganatbiztonság feladata a szerológiai, a képalkotó, valamint a klinikai állapot megítélése, az ismételt műtési és/vagy gyógyszeres kezelés időpontjának és formájának a meghatározása.

IRODALOM

1. <http://www.oncol.hu/rakreg/stat3/index.html>.
2. Eucan Cancer Factsheets: Ovary <http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/CancerOne> 2013 July.
3. *Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al.; ESMO Guidelines Working Group.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl.6):24–32.
4. *Morgan JR, Alvarez RD, Armstrong DK, et al.* Ovarian Cancer, Version 2. 2013 J Natl Compr Canc Netw 2013;11:1199–209.
5. *Raja FA, Chopra N, Ledermann JA.* Optimal first-line treatment in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl.):118–27.
6. *Szánthó A.* Az ovarium rosszindulatú daganatai. In: Tulassay Zs, Matolcsy A. (szerk.) Az onkológia tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest; 2011:411–7.
7. *McCluggage WG.* Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43:420–32.

8. Prat J. New insight into ovarian cancer pathology. *Annals of Oncol* 2012;23(Suppl 10):111–7.
9. Ayhan A, Mao TL, Sekin T, et al. Loss of ARID1A expression is an early molecular event in tumor progression from ovarian endometriotic cyst to clear cell and endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22:1310–5.
10. Vang R, Shihle M, Kuman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high grade serous neoplasms. *Histopathology* 2013;62:44–58.
11. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:471–83.
12. Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, et al. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1603–16.
13. Burger RA. Role of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of gynecologic malignancies. *J Gynecol Oncol*. 2010;21:3–11.
14. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:945–52.
15. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:3621–7.
16. Révész J, Szánthó A. Az epithelialis petefészekrákok gyógyszeres kezelése az első vonalban *Klin Onkol* 2014;1:15–21.
17. Isonishi S, Yasuda M, Takahashi F, et al. Randomised phase III trial of conventional paclitaxel and carboplatin versus dose dense weekly paclitaxel in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26 (Suppl)/abstract 5506.
18. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Japanese Gynecologic Oncology Group. Lancet Oncol* 2013;14(10):1020–6.
19. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;27:3628–35.
20. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950–5.
21. Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001–7.
22. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:34–43.
23. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365 2473–83.
24. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase III Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy in woman with newly diagnosed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2484–96.
25. Marcus CS, Maxwell GL, Darcy KM, et al. Current Approaches and Challenges in Managing and Monitoring Treatment Response in Ovarian Cancer. *J Cancer*. 2014;5:25–30.
26. Pujade-Lauraine E. How to approach patients in relapse. *Annals of Oncology* 2012;24 (Suppl 10):128–31.
27. Miller RE, Rustin GI. How to follow-up patients with epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:498–502.
28. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer InterGroup (GCIG). *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:419–23.
29. Bhosale P, Peungjesada S, Wei W, et al. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal Ca-125 levels. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:936–44.
30. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155–63.
31. 69/2013 (XI.19) EMMI-rendelet.
32. Martinek IE, Kehoe S. When should surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer take place? *J Oncol* 2010;85:2028–34.
33. Kim K, Hernlund E, Hernadi Z, et al. Treatment patterns, healthcare utilization, and costs of ovarian cancer in Central and Eastern Europe using a Delphi panel based on a retrospective chart review. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:823–32.
34. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer.; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 2010;363:943–53.
35. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:265–74.
36. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:289–95.
37. Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol* 2012;19:597–604.
38. van de Laar R, Zusterzeel P, Van Gorp T, et al. Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (SOCcR trial): a multicenter randomised controlled study *BMC Cancer* 2014;14:22–9.
39. Raja FA, Counsell N, Colombo N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual data. *Ann Oncol* 2013;12:3028–34.
40. Neumann RW, Coleman RL, Burger RA, et al. A Randomised phase II Trial comparing Vintafolide (EC145) and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in combination versus PLD alone in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1–9.