

Dr. Langmár Zoltán, Dr. Szigeti Katalin, Dr. Balogh Emese, Dr. Bánhidy Ferenc

A petefészekrák kezelésének jelenlegi helyzete

Összefoglalás

A petefészek malignus hámeredetű daganatai a legrosszabb kórjóslatú nőgyógyászati tumorok. Előfordulásuk az 50–60 éves korosztályban a leggyakoribb. Hazánkban évente több, mint hatszáz nő hal meg petefészekrákban. Szűrése napjainkban sem tekinthető megoldottnak, és a megbetegedés pontos etiológiai tényezői sem ismertek. Egyes esetekben genetikai faktorokat, génmutációkat tehetünk felelőssé a petefészekrák kialakulásáért. Ismert az is, hogy a betegség gyakrabban fordul elő azokban, akik nem szültek, vagy akiknek az első szülése a 35 éves kor utáni időszakra tehető. Ezeket a megfigyeléseket a hosszú időn át megszokás nélkül fellépő peteérésekkel, és az ezt követően a petefészek hámban bekövetkező változásokkal magyarázzák. A betegség jelenlegi standard kezelése a nőgyógyászati onkológiai centrumban (!) végzett tumortömegcsökkentő műtét, és a posztoperatív citosztatikus terápia.

A diagnosztika és a kezelés alapvető szempontjai

A petefészekrák szűrése ma sem tekinthető megoldottnak, de a korai diagnosztika területén előrelépések tapasztalhatók. Sajnos a petefészekrák csak előrehaladott stádiumban okoz tüneteket (puffadás, hasi diszkomfort, fájdalom), de ezek akkor sem specifikusak a betegségre. A hüvelyi ultrahangvizsgálat (color-Doppler áramlásméréssel kiegészítve), valamint a szérum tumormarkerek (pl. CA 125) szintjének mérése esélyt adhat a korai felismerésre, panaszmentes állapotban is. Mindezek mellett a tumormarkereknek a kemoterápia hatékonyságának követésében, illetve a recidíva felismerésében van szerepe elsősorban. A műtéti kezelés alapelve a maximális sebészi tumorredukció („debulking”,

„citoreduktív műtét”), amelyre már az első beavatkozás során törekedni kell. Elengedhetetlenül fontos, hogy a betegeket olyan centrumokban kezeljék, ahol magasan képzett, kiterjesztett műtétekben és a komplex onkoterápia irányításában is jártas nőgyógyász onkológusok dolgoznak. Amennyiben a daganatot sebésziileg eltávolíthatatlannak (irreszekábilis) minősítették, a gyógyszeres kezelés megkezdése akkor is indokolt. Ha a kemoterápia hatékonysága erre lehetőséget ad, gyógyszeres kezelési ciklusok közötti időszakban, ún. intervallum laparotomia keretében a tumortömeg-csökkentés, vagy a daganat teljes eltávolítása újra megkísérelhető. A petefészekrák kemoterápiájának öt évtizedes története a kemoterápia eredményességének igen jelentős javulását mutatta. A remissziós arány (remisszió: a tumorprogresszió teljes vagy részleges leállása, illetve csökkenése) megduplázódott, a progressziómentes túlélés mintegy 30–40%-kal nőtt. Nyilvánvalóvá vált az is, hogy a radikális sebészi tumorredukció előfeltétele a sikeres kemoterápiás kezelésnek. A petefészekrák terápiás skálája bővült, ma már általában több, egymást követő gyógyszeres protokoll alkalmazására kerül sor (első-, második-, harmadvonalbeli kemoterápia).

A gyógyszeres kezelés fejlődése

A petefészekrák kemoterápiájának fejlődése hozzájárult a többi szolid tumor gyógyszeres kezelésével kapcsolatos ismeretek megszerzéséhez is. A kezdeti korszakot a hetvenes évek elején a monokemoterápia képviselte, alkilező szerek (pl. cyclophosphamid) alkalmazásával. Ezután doxorubicinnel folytatott vizsgálatok következtek. A leghatékonyabbnak minősített gyógyszereket kombinációkban alkalmazva további előrelépések történtek a toxicitás csökkentése, és a hatékonyság tekintetében is.

A hetvenes évek második felében kezdtek el platinaszármazékokat alkalmazni a petefészekrák kezelésében. A hatóanyagcsoport elsőként felfedezett szere a cisplatin volt. A molekula igen kedvezőnek bizonyult az alkilező keze-

lés után kiújuló daganatok terápiaja (másodvonalbeli kezelés) során. Az első vonalbeli alkalmazás kísérletei ugyan csak igazolták a szer hatékonyságát.

A korábban vizsgált szerekkel kiegészített hármas kombináció, cyclophosphamid – doxorubicin – cisplatin (CAP) tovább emelte a remissziós arányt és megnyújtotta a progressziómentes túlélést is. A későbbi vizsgálatok azonban igazolták, hogy a doxorubicin komponens hozzáadása kevésbé eredményezte a hosszútávú túlélés meghosszabbodását, ugyanakkor gyakran kellett kardiotoxicitással (súlyos szívizomkárosodás, cardiomyopathia) számolni. Ezért a CP kombináció egyre gyakrabban váltotta fel a korábban alkalmazott CAP kombinációkat. Időközben igazolást nyert, hogy a carboplatin kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkezik, mint a cisplatin, így később már ez szerepelt a kombinációkban. A carboplatin nephrotoxicitása már elhanyagolhatónak bizonyult, dózislimitáló toxicitássá a viszonylag jól tolerálható, enyhe myeloszuppresszió lépett elő.

A paclitaxel bevezetése a nyolcvanas évekre tehető. Az eltérő hatásmechanizmus alapján várható volt az első vonalbeli kezelésre nem reagáló betegek remissziójának biztosítása mellett a túlélés meghosszabbítása is. A paclitaxel már 20%-ot meghaladó arányban biztosított remissziót a petefészekrákos betegeknél. Az új gyógyszer jelentőségét hangsúlyozta az is, hogy alkalmazását követően egyes platina-kezelésre rezisztens betegek körében is észleltek javulást. Már a korai vizsgálati szakasz megfigyelései is jelezték ugyanakkor a paclitaxel monoterápia kedvezőtlen vonásait is. Sokszor jelentős fokú neurotoxicitással (szenzoros neuropathia) kellett számolni, a terápia hatás tekintetében pedig a remisszió vártnál rövidebb időtartamát igazolták. Az előbbi kompromisszumot igényelt a dózis meghatározásának területén, az utóbbi pedig a kombinációk alkalmazásának szükségességére hívta fel a figyelmet. A legkézenfekvőbb megoldásnak a platinaszármazékokkal történő kombináció tűnt, amely napjainkban is kiterjedten alkalmazott kemoterápiás protokoll.

Dr. Langmár Zoltán, Dr. Szigeti Katalin,
Dr. Balogh Emese, Dr. Bánhidy Ferenc
Semmelweis Egyetem
II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/a

Korai stádiumú daganatok kemoterápiája

A korai petefészekrák további kezelésének tervezéséhez szükséges legfontosabb patológiai és klinikai adatok forrása az elsődleges, stádium-megállapító („staging”) laparotomia. A műtét során nyert hasi mosófolyadékot citológiai vizsgálatra kell küldeni. Ha a daganat nem terjed túl a petefészekre, és a citológiai lelet negatív, korai stádiumról beszélünk. Amennyiben a daganat jól differenciált (G1) és korai (I/A vagy I/B) stádiumba sorolható, valamint a stádiumbesorolás a nemzetközi irányelveknek megfelelően történt, a kemoterápia elhagyható. Ilyenkor az 5 éves túlélési arány meghaladja az 50%-ot. Az adjuváns kemoterápia ilyenkor nem eredményezi a kezelési eredmények javulását. A gyógyszeres kezelés elhagyásának van bizonyos kockázata (okkult daganatterjedés) is, ez azonban a betegek belegegyezésével, sokszor kifejezett kérésére vállalható rizikó. Különösen indokolt ez az álláspont fiatal, nem szült nők esetében. Konzervatív, fertilitást megőrző műtét esetén intraoperatív fagyasztott szövettani vizsgálat mindenképpen szükséges. A betegkövetést a CA 125 szérumszintjének meghatározásával, és hüvelyi ultrahangvizsgálatokkal kell végezni. A legkisebb recidíva gyanú esetén is indokolt a laparotomia. Tumoros propagációra utaló lelet esetén feltétlenül kemoterápia megkezdése szükséges. Amennyiben a korai daganat szövettani szempontból rosszul differenciált (G2 vagy G3), mindenképpen indokolt az adjuváns kemoterápia végzése. Egyes intézetekben intraperitonealis kemoterápiával is vizsgálatokat folytatnak.

Borderline malignitási fokozatú daganatok kezelése

A borderline („határeset”) daganatok szövettani dignitásának és kórjóslatának megítélése nem egységes. Azok a tumorok sorolhatók ide, amelyek patológiai jellemzői kimerítik a malignitás kritériumait, a kórlefolyás ugyanakkor lényegesen kedvezőbb. Borderline típusú tumorok esetében az ötéves túlélési arány meghaladja a 80%-ot is. A nagy pontosságú stádiummeghatározás azonban ilyenkor is kiemelt fontosságú. Az adjuváns terápia tehát az ilyen szövettani típusok esetén elhagyható. Ez különösen kedvező fiatal, nem szült nők esetében.

A petefészek határait meghaladó, előrehaladott stádiumú betegség kemoterápiája

A publikált tanulmányok egyértelműen a carboplatin-paclitaxel kombinációt jelölik meg a standard adjuváns, első vonalbeli gyógyszeres kezelés részeként. Egyértelmű állásfoglalás született a 3 órás infúziós kezelés mellett is, amelyet 3 hetente kell alkalmazni, szteroidkészítménnyel végzett premedikációt követően. A profilaktikus szteroid adagolás és az infúziós szerekbe épített mikrofilter alkalmazása a hiperszenzitivitási reakciók gyakoriságát minimalizálta. A premedikációban elkezdett, majd a kezelést követően is alkalmazott antiemetikumok adása lényegesen mérsékelte a hányinger és hányás jelentkezését, ezáltal is elviselhetőbbé tette a gyógyszeres terápiát. A korszerű humán rekombináns eritropoetin (EPO) készítmények antianaemiás kezelésben való jelentőségét a későbbiekben részletezzük. A többnyire szenzoros neuropathia jelentkezése esetén B vitamin készítmények alkalmazhatóak. A primer kemoterápia időtartama és a ciklusszám tekintetében is született nemzetközi megállapodás. A carboplatin-paclitaxel kombináció 6 kezelési ciklusban alkalmazandó, amennyiben a tumorstátusz folyamatos értékelésekor annak hatékonysága bizonyítható. Klinikai megfigyelések ugyan felhívják a figyelmet arra, hogy a ciklusszám emelésével a terápiás hatékonyság javulhat, de jelentősebb betegszámot értékelő, randomizált vizsgálatokat még nem közöltek ezen a téren.

Kemoterápia a második vonalban

A petefészekrák gyógyszeres terápiájának napjainkban is megoldatlan kérdése a primer terápiára nem, vagy csak átmenetileg reagáló betegek kérdése. A betegek 50%-ánál kell számítanunk recidíva jelentkezésére. A második vonalbeli kezelést tekintve nem következett be jelentős előrelépés. A másodikvonalbeli kezelésekkal kapcsolatos legfontosabb megfigyelés, hogy az első vonalban eredményesen alkalmazott gyógyszerekkel a kezelés későbbi fázisaiban ismételt daganatpusztító hatás, optimális esetben remisszió érhető el. A második vonalbeli kemoterápiát igénylő betegek három csoportja került elkülönítésre az első vonalban észlelt kemoszenzitivitás alapján:

1. A platinarefrakter betegek köré-

ben már a primer kezelés alatt folyamatos tumorprogresszió észlelhető

2. Platinarezisztens esetben a primer kezelés bevezését követően 6 hónapon belül recidíva jelentkezik

3. Platinaszenzitívnek tekinthetőek azok a páciensek, akiknél remisszió érhető el a primer kemoterápia során, majd a progressziómentes időszak a hat hónapot meghaladja

A közlemények 6–12 hónapban jelölik meg annak a progressziómentes időszaknak a hosszát, amely alapján elkülöníthető a további kezelések szempontjából szenzitív, és a kedvezőtlenebb prognózisú, rezisztens csoport. Természetesen annál nagyobb a sikeres másod-, vagy harmadvonalbeli terápia esélye, minél hosszabb a megelőző progressziómentes, azaz terápiát nem igénylő időtartam. A docetaxellel végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy annak hatása kimutatható platinarezisztens petefészekrákban is. Alkalmazása 1 órás iv infúzióban történik, 21 napos intervallumokkal, szteroid premedikációt követően. A liposzómális doxorubicin alkalmazása lehetővé tette a tumorszövetre kifejtett szelektív, hosszú ideig tartó és folyamatos citosztatikus hatást, csökkentve ugyanakkor a hatóanyagcsoportot jellemző és elsősorban a csúcskoncentráció nagyságától függő kardiotoxicitást. A kezelést a betegek jól viselik. A mellékhatások közül a hematológiai toxicitás került előtérbe, ami megfelelő támogató (szupportív) terápiával jól ellensúlyozható. A liposzómális doxorubicin iv. infúzióban alkalmazandó 4 hetes intervallumokban, 6 ciklusban.

Az ugyanebben a terápiás helyzetben alkalmazható topotecant 30 perces infúzióban adagoljuk 5 egymást követő napon keresztül. A kezelési ciklusok 21 naponként követik egymást. A dózis emelését korlátozó toxicitás hematológiai, amelyen belül a súlyos, de reverzibilis neutropenia a legjelentősebb. A betegek mintegy 22%-ánál alakul ki transzfúziót igénylő súlyos anémia.

Új gyógyszeralkalmazási sémák

Nagy dózisu kemoterápia

A kemoterápia gyógyszereivel szemben észlelt rezisztencia a petefészekrákos betegek kezelésének egyik legjelentősebb akadály. A kemorezisztencia áthidalásának egyik lehetősége a gyógyszerek dózisának emelése. A gyógyszerhatás ilyen típusú fokozására azok a szerek alkalmasak, amelyeknél a

dózis-hatás összefüggés egyértelműen bizonyított. A korábbi ismereteknek megfelelően a nagy dózisu kezeléseket kapcsolatos vizsgálatok középpontjába a platinaszármazékok kerültek. A tanulmányok azonban egységesek abban, hogy a nagy dózisu kemoterápiával lényegesen emelhető ugyan a remissziós arány, de ez nem jár együtt a túlélési eredmények javulásával, ugyanakkor a betegek életminősége igen jelentős károsodást szenved. Ezért a petefészekrák rutin kezelésében egyelőre ez a módszer semiképpen sem javasolható.

Neoadjuváns kemoterápia

A sebészi tumorredukciót követő kemoterápia képezi napjainkban a petefészekrák standard kezelési protokollját. A neoadjuváns kemoterápia ehhez képest kínál alternatívát az előrehaladott stádiumokban, a műtétet megelőző gyógyszeres terápia formájában. A kezelés célja ilyenkor a tumor tömegének, és kiterjedtségének olyan mértékű csökkentése („down staging”), amely már lehetővé teszi az optimális tumorredukció nagyobb arányban történő elvégzését.

Gyermekkori malignus petefészekdaganatok ellátásának speciális szempontjai

A felnőttkorban gyakori rosszindulatú hámeredetű petefészekdaganatok gyermekkorban ritkák, inkább csírasejtes vagy stromalis szövettani típusú daganatok előfordulásával kell számolnunk. Bizonyos tumorok nemi hormonok túlermelődését, és ezzel összefüggő tüneteket (pubertas praecox, vérzészavarok, virilizációs tünetek) okozhatnak, lehetővé téve a korai felismerést, természetesen csak akkor, ha gondolunk a rosszindulatú daganat lehetőségére is! A kezelés hatékonyságának nyomonkövetésében, és a betegek ellenőrzésében a tumor szövettani típusától függően nagy szerepet kapnak a tumormarkerek (alfa-fetoprotein, béta-hCG). Az egyoldali, korai daganatok prognózisa, a szövettani leletől függően igen kedvező is lehet. A gyógyszeres kezelés során a vinblasztin, bleomycin, cisplatin és etopozid alkalmazásával szereztek jó tapasztalatokat. Gyermekkori malignus petefészekdaganatok kialakulása nem gyakori, ugyanakkor ezért fordulhat elő, hogy időnként csak későn kerülnek felismerésre. Természetesen törekedni

kell a szervmegtartó műtéti kezelésre, amennyiben a daganat kiterjedése ezt lehetővé teszi. Előrehaladott stádium esetén azonban nem szabad késlekedni radikális műtét végzésével.

A gyógyszeres kezelés toxikus mellékhatásainak kezelése

A daganatos betegek kemoterápiás kezelése az egyre nagyobb reményt keltő hatékonyság mellett számos, esetenként igen súlyos és kellemetlen, az életminőséget rontó mellékhatás kialakulását okozhatja. A legfontosabb a hajhullás, a vérképzőrendszeri károsodások, illetve a hányinger, hányás létrejötte.

Antiemetikus terápia

A súlyos hányásos panaszok nemegyszer a kezelések időelőtti befejezését indokolhatják, és jelentős folyadék-, valamint elektrolit-háztartási zavarokat idézhetnek elő. Összességében jelentősen rontják a betegek életminőségét. A legemetogénebb gyógyszer a cisplatin. A hányás akut fázisa általában 4-8 órával követi a citosztatikum beadását. A nem kívánatos történés általában a beadást követő 12-24 órában szűnik meg teljesen. A cisplatin emetogén hatása egyértelműen dózisfüggő. Kevésbé terheli ez a hatás a doxorubicin és a topotecan adását, a paclitaxel és docetaxel pedig ebből a szempontból különösen kedvező. A kemoterápiás kezelése hatására fellépő hányás-hányinger kezelésében nagy áttörést hozott, a megelőzés lehetőségét is biztosítva a szerotonin-antagonista hatású gyógyszerek bevezetése (ondansetron, granisetron). Hatékonyságuk közel megegyező, hatásukat a kortikoszteroidok tovább erősítik.

A myeloszuppresszió terápiaja

A kemoterápia gyakori mellékhatása a változó súlyossággal jelentkező myeloszuppresszió. A csontvelő károsodásának egyik legelső, legfontosabb jele a neutropenia, amelynek legsúlyosabb fokozatait láz és szepszis jellemzik. Ezek már életet veszélyeztető szövődmények. A további károsodás részjelenségei az anaemia, és a thrombocytopenia. A kettő közül mindenképpen a vérszegénység a gyakoribb. Kezelésében gyakran válik szükségessé vérkészítmények adása. A haemopoetikus növekedési faktorok (kolóniastimuláló faktorok – CSF) kifejlesztése, majd

széleskörű alkalmazásuk egyértelműen hatékonyabbá tette a myeloszuppresszió kezelését. A terápiai indikációt a lázas neutropenia képezi, amikor is a CSF adagolására többnyire antibiotikumokkal kombinálva kerül sor. A humán rekombináns erythropoetin (EPO) eredményesen alkalmazható a krónikus vérszegénység kezelésére. Nem szabad figyelmen kívül hagyni azt a tényt, hogy az EPO kezelés mérsékli a vörösvértest-transzfúzió potenciálisan kockázatos alkalmazásának szükségességét is. Feltételezik továbbá, hogy az anaemia enyhülése javítja a tumorok oxigenizációját, ami fokozhatja a kemoterápia hatékonyságát. Állatkísérletekben az eritropoetin immunmoduláns hatása is felvetődött. Összességében megállapítható, hogy a nem kezelt anaemia, az alacsony haemoglobinszint nem csak a betegek életminőségét rontja, hanem az onkoterápia hatékonyságát is negatívan befolyásolja.

Irodalomjegyzék:

1. Boardman CH, Webb MJ: *A petefészekrák sebészi kezelése*. Nőgyógyászati Onkológia 1999 4(1-2): 57-63
2. Major T: *A nemi szervek daganatos betegségei gyermek-, és serdülőkorban*. In: Borsos A (szerk): *Gyermeknőgyógyászat* (pp 119-118)
3. Hernádi Z: *Nőgyógyászati onkológia* (pp 114-162). Therapia Kiadó, 2004
4. Hernádi Z: *A petefészekrák gyógyszeres kezelése*. In: Jeney A, Kralovánky J (szerk): *Onkofarmakológia* (pp 807-821) Medicina Kiadó, 2005
5. Hernádi Z et al: *Rezisztencia a petefészekrákos betegek platiná bázisú kemoterápiája során – a paclitaxel, mint kezelési lehetőség*. Magyar Nőorv L 2001, 64:249-255
6. Kásler M (szerk): *Az onkoterápia irányelvei*. B+V Kiadó, 2001
7. Lehoczky O, Thurzó L, Bagaméri A, Sárosi Zs et al: *A kiújult petefészekrákos betegekben alkalmazott docetaxel kezelés eredményei*. Magyar Onkológia 2005, 49 (1):71-75
8. McGuire WP, Markman M: *Primary ovarian cancer chemotherapy: current standards of care*. British Journal of Cancer 2003, 89(Suppl 3): 53-58
9. Pfisterer J, du Bois A, Hilpert F, Wagner U, Meier W: *Új lehetőségek a petefészek-carcinoma kezelésében*. Orvostovábbképző Szemle 2004, 9:59-64
10. Steensma DP, Loprinzi CL: *Daganatos betegek eritropoetin kezelése: élet-halál felett dönthet?* Journal Clin Oncology (Magyar Kiadás) 2005, 6:320-324
11. Szánthó A: *A nőgyógyászati rosszindulatú daganatok kemoterápiája*. In Papp Z (szerk): *Szülészet – nőgyógyászati protokoll* (pp 574-575)
12. Wang J, Li AJ, Karlan BY: *Chemotherapy in epithelial ovarian cancer*. Curr Women's Health Rep 2002, 2:20-26
13. Winter-Roach B et al: *Systematic review of adjuvant therapy for early stage (epithelial) ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer 2003, 13(4):395-404