

A családi halmozódású petefészekrák genetikai és onkológiai ellátása

Joó József Gábor dr.¹ ■ Ládi Szabolcs dr.² ■ Nagy B. Zsolt dr.²
Langmár Zoltán dr.³

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²NAGY GÉN Diagnosztikai és Kutatási Kft., Budapest

³Fővárosi Szent István és Szent László Kórház, Budapest

A családi halmozódást mutató petefészek- és emlőrákok többségéért a BRCA1/2 gének mutációi felelősek. A rosszindulatú petefészek-daganatok hozzávetőleg 10%-a alakul ki a BRCA1/2 gének csírvonalbeli mutációja következtében. A daganatok többsége serosus és endometrioid szövettani típusú és rosszul differenciált. A mutációkat hordozó nők esetében a 40 éves életkor elérésekor vagy a családterv lezárásakor kockázatcsökkentő salpingo-oophorectomia javasolt. Napjainkban nincsen különbség a sporadikus és a hereditér petefészekrákok kezelése között, bár a BRCA1/2 mutációk jelenlétekor a célzott terápia nagyobb hatékonyságát észlelték. A retrospektív tanulmányokban a mutációk fennállásakor a platinaszármazékokkal szemben érzékenyebbek voltak a daganatok, és a korai vizsgálatok szerint a mutációt hordozó, előrehaladott petefészekrákban szenvedők esetében hatékonyabb volt a poli-ADP-ribóz polimeráz gátlóval történő kezelés is. Ezeknek a szerekeknek a kemoprevencióban is szerepe lehet. Közleményünkben a családi halmozódású petefészekrák ellátásának elveit foglaljuk össze. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1596–1608.

Kulcsszavak: petefészekrák, örökletes, BRCA gén, mutáció, diagnózis, kezelés

Management of hereditary ovarian cancer

Mutations in BRCA1 and BRCA2 genes account for the majority of hereditary breast and ovarian cancers. Approximately 10% of cases of ovarian cancer are due to germline mutations in BRCA1 and BRCA2. Ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations has a distinct histological phenotype. This type of cancer is predominantly of serous or endometrioid histology and is high grade. Patients with BRCA1 or BRCA2 mutations should be offered risk-reducing salpingo-oophorectomy by age 40 years, or when childbearing is complete. Nowadays there are no differences between the treatments provided for sporadic and hereditary ovarian cancer, although there are indications that targeted therapy is effective in women with BRCA1/BRCA2-associated tumors. Retrospective studies reveal a high level of sensitivity to platinum agents in BRCA-associated tumors and initial trials show good efficacy and tolerability for polyADP-ribose polymerase inhibitors in mutation carriers with advanced ovarian cancers. These agents might also potentially be used in chemoprevention. Authors review the current management of hereditary ovarian cancer. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1596–1608.

Keywords: ovarian carcinoma, hereditary, BRCA gene, mutation, diagnosis, treatment

(Beérkezett: 2011. augusztus 10.; elfogadva: 2011. augusztus 29.)

Rövidítések

ARLTS1 = ADP-ribolysation factor-like tumor suppressor protein; BARD1 = BRCA1-associated RING domain 1; BRAF gén = B-raf gén; BRCA1 gén = breast cancer 1 gén; BRCA2 gén = breast cancer 2 gén; CA72-4 = cancer antigene 72-4; CA-125 = cancer antigene 125; CHEK2 gén = checkpoint homolog 2 gén; CT = komputertomográfia; CTNNB1 = béta-catenin; DLEC1 gén = deleted in lung and esophageal cancer gén; EGFR = epidermal growth factor receptor; EXT1 gén =

exostosin 1 gén; EXT2 gén = exostosin 2 gén; EXT3 gén = exostosin 3 gén; FANCD2 = Fanconi-anaemia D2 group gén; FANCF = Fanconi-anaemia F gén; HE4 = humán epididymis protein 4; HNPCC = hereditér nonpolyposis colorectalis carcinoma; KRAS onkogén = v-Ki-ras2, Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog; LOH-állapot = loss of heterozygosity; miRNS = mikro-RNS; MLH1 = mutation L homolog 1 gén; MMR gének = mismatch-repair gének; MRI = magnetic resonance imaging; MSH2 gén = mutation S homolog 2 gén;

MSH6 gén = mutation S homolog 6; OPCML gén = opioid-binding protein cell adhesion molecule-like gene; PBSO = prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy; PARP = poli-(adenozin-difoszfát-ribóz) polimeráz; PET-vizsgálat = pozitronemissziós tomográfia; PI3K-Akt-mTOR útvonal = foszfoinozid-3 kináz AKT-mTOR útvonal; PIK3CA gén = foszfatidil-inozitol 3 kináz katalitikus alfa-gén; PMS1 gén = postmeiotic segregation 1 gén; PMS2 gén = postmeiotic segregation 2 gén; polyADP-ribóz = poliadenozin-difoszfát ribóz; PTEN = phosphatase and tensin homolog gén; RASS-F1A gén = Ras association domain family member gén; STK24 = serine threonine kinase 24 gén; TCEAL7 = transcription elongation factor A (SII)-like 7; Tp53 = tumor protein 53; UTR = untranslated region

A petefészekrák a fejlett országokban az ötödik leggyakoribb daganatos halálok [1]. Az összes eset körülbelül 5-10%-a örökletes formájú, vagyis a daganat kialakulására hajlamosító gének autoszomális domináns öröklésmentet követve alakítják ki a magas kockázatú állapotot. Bizonyos nagy rizikójú népességben (például askenázi zsidó populáció) a petefészekrák családi halmozódású formájának aránya számottevően magasabb, akár a 30–40%-ot is elérheti. Miként az örökletes emlőrák esetében, itt is leggyakrabban a breast cancer 1 és 2 (BRCA1 és BRCA2) gének mutációi felelősek a betegség kialakulásáért; ezeknek gyakorisága a teljes népességre vetítve 0,1–0,8% között változik [2, 3]. A BRCA2 gén mutációjához általában ritkábban társul petefészekdaganat [4]. Ezekon kívül a checkpoint homolog 2 gén (CHEK2 gén) (1100delC mutáció), a tumor protein 53 (Tp53) tumorszuppresszor gén (locus: 17p13.1), a phosphatase and tensin homolog (PTEN) (locus: 10q23.3), az exostosin 1 (EXT1) (locus: 8q24.11), exostosin 2 (EXT2) (locus: 11p11.2), exostosin 3 (EXT3) (locus: 19p), a serine threonine kinase (STK24) (locus 13q32.2) gének, a Fanconi-anaemia FANCD2 (locus: 3p25.3) és FANCD1 (locus: 17q23.2), valamint az úgynevezett „mismatch-repair” (MMR) gének (a DNS-replikáció során létrejövő hibás bázispárosodások kijavításáért felelős rendszer génei) (mutation S homolog 2 gén; MSH2 locus: 2p21; mutation L homolog 1 gén; MLH1 locus: 3p22.2; postmeiotic segregation 1 gén; PMS1 locus: 2q32.2; postmeiotic segregation 2 gén; PMS2 locus: 7p22.1; mutation S homolog 6 gén; MSH6 locus: 2p16.3) mutációi ugyancsak a petefészekrák kialakulásának magasabb kockázatát idézik elő [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Ezekon kívül több tucat olyan további gént vizsgálnak, amelyek szintén összefüggésben állhatnak a családi halmozódású petefészekrák kialakulásával [12, 13, 14, 15]. Lényeges, hogy klinikopatológiai szempontból vizsgálva érdemi különbség az örökletes és sporadikus petefészekdaganatok között nem igazolható. A kórkép kialakulására hajlamosító gének azonosítása fontos szemponttal bővítette a nőgyógyászati, illetve genetikai gondozás feladatkörét, s tovább

hangsúlyozta a megelőző szemléletű orvoslás jelentőségét.

A családi halmozódású (familiáris) petefészekrák – miként az emlődaganat – rákgenetikai gondozása csak több szakterület képviselőjének együttműködésével valósulhat meg; a genetikus, a daganatgyógyász, a szülésznőgyógyász, illetve a pszichológus egyaránt fontos szereplője ennek a folyamatnak [16, 17]. Rákgenetikai rendeléseket legalább az egyetemi centrumokban szervezni és működtetni kellene, ahol mind a magas szintű diagnosztikai, mind a terápiás háttér biztosított. Az egyes részterületek megfelelő szakmai színvonalú képviselője biztosíthatja a kórkép emelkedett kockázatának feltárását és – kialakult betegség esetén – a mielőbbi kórismézést.

Kockázati tényezők

A petefészek rosszindulatú daganatai leggyakrabban a menopausa körüli, illetve az azt követő időszakban fordulnak elő. Csakúgy, mint az emlődaganat, a petefészekrák előfordulása is emelkedik az életkor növekedésével. A kockázati tényezők között a pozitív családi előzmény mellett a meddőség, a nulliparitas, a korai menarche, illetve a késői menopausa érdemel említést [18]. További hajlamosító tényezőként említik az irodalomban a fokozott laktózbevitelt, valamint a túlzott mértékű alkoholfogyasztást és a dohányzást [19], ugyanakkor a multiparitást, a hormonális fogamzásgátlást, valamint az előzményben szereplő méheltávolítást védőhatásúnak tekintik [20, 21].

Világszerte évente körülbelül 140-150 ezer petefészekrákot kórisméznek. Ez az összes, nőkben kialakuló rosszindulatú daganatos betegség körülbelül 4-5%-át képviseli. A legmagasabb előfordulás Kelet- és Észak-Európában, illetve Észak-Amerikában (6,8–16/100 000), míg a legalacsonyabb Észak- és Nyugat-Afrikában, illetve Ázsiában észlelhető [22]. A kórkép szempontjából az egyik legveszélyeztetettebb közösség – csakúgy, mint az emlőrák esetében – az askenázi zsidó népesség, akiknél a BRCA1 és BRCA2 gének gyakori mutációja miatt igen magas incidenciával (16–20/100 000) kell számolni. Amennyiben a petefészekrák kialakulásának esélyét a teljes élethosszra vonatkoztatjuk, úgy Észak-Amerikában, illetve Európában – a teljes népességet tekintve – a betegség mintegy 1,5%-os valószínűségével kell számolni. Többször szült, illetve fogamzásgátló tablettát legalább négy évig használó nők esetén ez az esély körülbelül 0,6, míg nem szült, valamint a fogamzásgátló tablettát nem szedő nők között 3,5% [23].

A családi halmozódás diagnosztizálásának felállítása legalább két, petefészekdaganatban szenvedő (vagy abban elhunyt) elsőfokú rokon vagy a vizsgált személy mellett legalább egy érintett elsőfokú/másodfokú rokon létét feltételezi (1. táblázat). Több vizsgálat igazolta, hogy egy érintett első- vagy másodfokú rokon esetén a betegség kialakulásának esélye jelentősen nő ugyan, ám

1. táblázat | A petefészekrák kialakulásának relatív kockázata a pozitív családi előzmény, illetve a rokonsági fok alapján (Forrás: Morrison, 2002)

Vizsgált rokonsági fok	Ország	Korcsoport (év)	Esetszám (fő)	Kontrollcsoport (fő)	Ovariumtumor kialakulásának relatív kockázata (95%-os CI)	Referencia
Bármilyen	USA	mind	150	300	nincs összefüggés	Wynder 1969
Első- és másodfok	USA	<50	150	150	15,7 (0,9–278)	Casagrande 1979
Elsőfok	USA	45–74	62	1068	18,2 (4,8–69)	Hildreth 1981
Elsőfok	USA	18–80	215	215	11,3 (0,6–211)	Cramer 1983
Elsőfok	Görögország	mind	146	243	∞ (3,4–∞)	Tzonou 1984
Elsőfok	Japán	mind	110	220	∞ (0,1–∞)	Mori 1988
Elsőfok	USA	20–54	493	2465	3,6 (1,8–7,1)	Schildkraut 1988
Elsőfok	USA	20–79	296	343	3,3 (1,1–9,4)	Hartge 1989
Elsőfok + nagynéni	Kanada	mind	197	210	2,5 (0,7–11,1)	Koch 1989
Elsőfok	Olaszország	25–74	755	2023	1,9 (1,1–3,6)	Parazzini 1992
Elsőfok	USA	mind	883		2,1 (1,0–3,4)	Goldgar 1994
Elsőfok	USA	<65	441	2065	8,2 (3,0–23)	Rosenberg 1994
Elsőfok	USA	mind	662	2647	4,3 (2,4–7,9)	Kerber 1995
Elsőfok	Ausztrália	18–79	824	860	3,9 (1,6–9,7)	Purdie 1995
Elsőfok	Finnország	<76	559		2,8 (1,8–4,2)	Auranen 1996
Bármilyen	Kanada	20–84	170	170	1,9 (0,8–4,4)	Godard 1998
Lánygyermek	Svédország	–	170	170	2,7 (1,9–3,7)	Hemminki 1998
Elsőfok	USA + Izrael	mind	213	386	3,2 (1,5–6,8)	Moslehi 2000

időpontja nem helyeződik korábbra, vagyis a proband jó eséllyel beteg lesz, de nem fiatalabb korban, mint azok, akik a petefészekrák nem örökletes formájában szenvednek [24]. Megjegyzendő, hogy más kutatók ennek az ellenkezőjét, vagyis a családi előzmény pozitívítása és a daganat kialakulásának időpontja közötti fordított arányt látták igazoltnak vizsgálataik alapján [25].

Petefészekrákban szenvedő nők családtagjai között nagyobb eséllyel fordul elő rosszindulatú emlődaganat, vastagbél- és hasnyálmirigyrák, valamint a dűlmirigy és a méhnyak rosszindulatú daganata, továbbá a leukaemia különböző típusai [19, 26, 27].

Örökletes szindrómák és a petefészekrák

Egyes, autoszomális domináns öröklésmentet követő genetikai szindrómák a petefészekrák kialakulásának magasabb kockázatával járnak együtt (2. táblázat).

Az úgynevezett *hereditár emlő- és petefészekdaganat-szindróma* közel 60 éve ismert kórkép [28]. Az irodalomban fellelhető közlemények számos olyan esetről tesznek említést, amelyben a petefészekrák családi halmozódást mutatott. Az esetek számottevő részében a kórképhez ugyancsak családi halmozódást mutató rosszindulatú emlődaganat is társult. *Lynch és munkatársai* a 80-as években jutottak arra a következtetésre, hogy a két kórkép egy közös, domináns gén mutációjára vezethető vissza [29]. Végül 1990-ben sikerült a 17. kro-

moszóma hosszú karján azonosítani azt a locust, amelyhez e két rosszindulatú betegség genetikai háttere köthető. Magát a BRCA1 gént 1994-ben *Miki és munkacsoportja* azonosította [30]. Még ugyanabban az évben sikerült azonosítani a BRCA2 gén locusát is [31].

A *hereditár „site-specific” petefészekrák-szindróma* szinte minden esetben a BRCA1 – ritkán a BRCA2 gén – mutációjára vezethető vissza [32]. E kórkép a *hereditár emlő- és petefészekdaganat-szindróma* olyan változatának tekinthető, amelynek kapcsán korai megjelenésű (*early-onset*) emlőrákot írtak le; ennek ellenére a családi halmozódást mutató petefészekrák kapcsán adott genetikai tanácsnak fel kell hívnia a figyelmet a rosszindulatú emlődaganat kialakulásának nagyobb esélyére is.

A *hereditár nonpolyposis colorectalis carcinoma (HNPCC) szindróma* az egyik leggyakoribb, autoszomális domináns öröklésmentű, rosszindulatú daganatos betegség kialakulására hajlamosító állapot. Az összes vastagbélrák 6–8%-a erre a genetikai zavarra vezethető vissza. A rosszindulatú betegségekre hajlamosító genetikai eltérés domináns jellege mellett nagy penetranciával is rendelkezik. A HNPCC diagnózisának kritériumai az úgynevezett *amszterdami kritériumok*, amelyeket *Vasen és munkatársai* 1991-ben állítottak össze. Noha a HNPCC-ben szenvedő családok csaknem kétharmadában colorectalis carcinoma kialakulására kell számítani, közel 40% azon családok aránya, amelyekben valamilyen egyéb szerv hámszövetéből alakul ki a daganat [33]. Ezek közül elsősorban a méhnyálkahártya érdemel em-

2. táblázat | Az örökletes petefészekrák kialakulásában szerepet játszó gének (Forrás: *Kasprzak, 1999*)

Gén (szindróma)	Génmutációhoz társuló ovariumdaganat kialakulásának esélye (%)	Ovariumdaganat típusa	Ovariumdaganat kialakulásának kockázata 70 éves korig (%)	Szindróma egyéb jellemzői
BRCA1 (herediter emlő- és petefészekrák)	75	Serosus	20–50	Emlő- és petefészekrák
BRCA2 (herediter emlő- és petefészekrák)	10	Serosus	10–30	Emlőrák (férfi és női); prostata-, pancreastumor; fej-nyaki régió daganatai
MLH1; MSH2; MSH6; PMS1; PMS2 (HNPCC)	5–10	Minden szövettani típus	<10	Colorectalis daganatok; gyomor- és húgyutak daganatai; endometrium-carcinoma
STK11 (Peutz–Jeghers-szindróma)	<1	Granulosa sejtes	<2	Gastrointestinalis hamartómák, polyposisok; emlőrák
PTEN (Cowden-szindróma)	<1	Minden szövettani típus	<2	Bőr- és nyálkahártya-elváltozások; emlőrák; follicularis pajzsmirigy-tumor
PTC (Gorlin-szindróma)	<1	Fibrosarcoma	<1	Bazálsejtes carcinoma; medulloblastoma; keratocystaképződés
EXT1; EXT2; EXT3 (Ollier-betegség)	<1	Granulosa sejtes	<1	Osteochondromatosis

lítést, de nem szabad elfeledkezni a gyomor, a vékonybél, a felső húgyutak, illetve a petefészek esetleges érintettségének lehetőségéről sem.

Lynch II-szindrómában a vastagbél rosszindulatú elváltozásán túl számítani kell a petefészek, az urogenitalis rendszer, a hasnyálmirigy, valamint az epeutak daganatos betegségének kialakulására is [34]. A kórképet a korábban említett „mismatch-repair” gének (MMR) mutációi jellemzik; ezek valamelyikének fennállása esetén a petefészekrák kialakulásának esélye 9–12% lehet [35]. Az MMR-gének olyan fehérjéket kódolnak, amelyek heterodimerekként képesek a sejtciklus S és G2 fázisában a DNS-en keletkező „hibák” (mismatch) felismerésére és kijavítására [36]. Amennyiben e génekben mutáció következik be, úgy e hibafelismerő és -javító funkció kiesésével és ennek következményeként a daganatos betegségek kialakulásának nagyobb esélyével kell számolni

A további, daganatképződésre hajlamosító genetikai kórképekben petefészekrák kis eséllyel fordul elő. A *Peutz–Jeghers*-, a *Cowden*-, a *Gorlin*-, valamint az Ollier-szindróma többnyire más szervből kiinduló rosszindulatú betegség kialakulására jelent fokozott kockázatot.

A BRCA génekhez kapcsolódó petefészekrák klinikopatológiai jellemzői

Több vizsgálat valószínűsítette, hogy a familiáris petefészekrák átlagosan mintegy öt évvel korábban alakul ki, mint a nagyobb populációkban előforduló petefészekdaganatok [37, 38]. További kutatási eredmények annak

3. táblázat | A petefészekrák előfordulási gyakorisága korcsoportonként a mutációs státus tükrében (Forrás: *Lakhani, 2004*)

Korcsoport (év)	BRCA1; n (%)	BRCA2; n (%)
<30	0	0
30–39	20 (11%)	0
40–49	65 (37%)	3 (10%)
50–59	64 (36%)	11 (38%)
60–69	22 (12%)	10 (35%)
70–79	7 (4%)	4 (14%)
80+	0	1 (3%)

a lehetőségét is felvetették, hogy a BRCA1 gén mutációját hordozó betegekhez képest a BRCA2 génmutációt hordozó nőkben néhány évvel később lehet petefészekrák kialakulására számítani [26, 39] (3. táblázat). Egyes vizsgálatok tanúsága szerint a BRCA génmutációkhoz köthető petefészekrák csak igen ritkán alakul ki 45 évnél fiatalabb életkorban, bár ezt számos kutató megkérdőjelezi [4].

Az örökletes jellegű petefészekdaganatok szövettani típusukat tekintve leggyakrabban papillaris serosus mirigyrákok, ritkábban mucinosus vagy borderline tumorok [40]. *Piver* vizsgálatai szerint a mucinosus jellegű daganatok számottevően gyakoribbak nem örökletes petefészekrák esetén [41]. A BRCA2 gén mutációt hordozó betegekben a daganat szövettani típusai nagyjából hasonló eloszlást mutatnak, mint amilyen a BRCA1 gén mutációi esetén megfigyelhető [42].

A petefészekrák differenciáltságát és stádiumát illetően számottevő különbséget a szerzők többsége nem

említ, bár egyes kutatók III. és IV. stádiumú daganatot gyakrabban találtak családi halmozódású petefészekrák esetén.

Noha a BRCA1/2 mutációt hordozó, petefészekrákban szenvedő betegeknél a carcinosis peritonei előfordulására vonatkozóan pontos adatok nem állnak rendelkezésre, valószínűsíthető, hogy a tumor nem örökletes típusa kapcsán észlelhető gyakoriságot meghaladja. A peritonealis áttétképződés gyakorisága feltehetően az ovarialis hámszövet és a hashártya közös mesodermális eredetére vezethető vissza. Ugyancsak szerepet játszhat benne az a rendszeres „sérülés”, amelyet a mesovarium az ismétlődő peteérések során elszenved [43]. A hashártyán kialakuló carcinosis általában több, egymástól független gócban jelenik meg.

Bár az örökletes petefészekrákok általában rosszul differenciáltak és magasabb stádiumúak, mint a sporadikus előfordulású esetek, a kórjóslat ennek ellenére kedvezőbb, mint azokban az esetekben, ahol örökletes háttér nem igazolható [44].

A családi halmozódású petefészekrák kapcsán egyre szaporodó adatok összegyűjtése, feldolgozása és elemzése céljából 1981-ben az Amerikai Egyesült Államokban, a Roswell Park Cancer Institute-ban (Buffalo, New York) létrehozták a *Familial Ovarian Cancer Registryt*. A kezdeményezés sikerét a gyorsan bővülő adatbázis bizonyította. A regisztert 1991-től a petefészekrákban elhunyt neves amerikai színésznő tiszteletére *Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registrynek* (GRFOCR) nevezték el. A XXI. század első évtizedének végéhez közeledve az adatbázisban már közel 2000 olyan családot tartanak nyilván, ahol örökletes petefészekrák fordult elő [45].

Familiáris petefészekdaganatok szűrése

Világszerte több millió olyan nő él, akiknek családjában két vagy több petefészekrákban megbetegedett rokon van. Esetükben a betegség kialakulása csaknem tízszer valószínűbb, mint az átlagnépességben. Másként kifejezve: e nők életük során körülbelül 15%-os eséllyel betegednek meg petefészekrákban.

A betegség prognózisa rossz, az ötéves túlélés esélye nem éri el a 30%-ot [46]. A korai petefészekrák tünetana meglehetősen szegényes, így ekkor a kórismézés lehetőségei is igen korlátozottak.

Ideális lenne, ha olyan szűrőmódszer állna rendelkezésre, amely a betegséget még rákelőző állapotban képes lenne felismerni, s így a prognózis jelentősen javulhatna. Nehézség, hogy a méhnyakrákkal ellentétben, nem határozhatóak meg egyértelműen rákelőző állapotok, így inkább csak a betegség korai stádiumának felismerésére lehet törekedni. A petefészekrák korai stádiumban való kórismézésével jelentősen javulhatnak a betegek gyógyulási esélyei. Az I/a stádiumban felismert daganat esetén az ötéves túlélés csaknem 90% [47].

Az egyik fontos kérdés, amely a petefészekrák széles körű szűrése kapcsán felvetődik, a kórkép progressziójára vonatkozik; vagyis a szűrés létjogosultsága azon a feltételezésen alapszik, hogy az I. stádiumú petefészekrák – amennyiben nem diagnosztizálják és kezelik – progrediálni fog. Ugyanakkor viszont az sem zárható ki, hogy a folyamat az adott állapotban viszonylag hosszú ideig stagnál, és a halált végül más betegség okozza, miként például a korai stádiumú prosztata tumoroknál is előfordul [48]. Ebből fakadóan a petefészekrák szűrésének ezen formáját hitelesen nem lehet a mortalitásra gyakorolt valós hatása alapján jellemezni.

További bizonytalansági tényezőt jelent a fals pozitív szűrési eredménnyel rendelkező betegek sebészeti morbiditásának kérdése. A kórkép definitív diagnóza laparotomia vagy laparoszkópia révén állítható fel, de az esetek többségében laparotomiára kerül sor. Az e műtétek kapcsán előforduló szövődmények (bél- vagy hólyagsérülés, vérzés, fertőzés) egy lényegében hiábavaló invazív beavatkozás súlyos következményeinek tekinthetők [49].

Végül szót kell ejteni azokról a költséghatékonysági tényezőkről is, amelyek a magas kockázatú népesség szűrése kapcsán felvetődnek. Elképzelhető ugyanis, hogy a „high risk” populációban kórismézett több petefészekrákos eset okán, az átlagos kockázatú populáció szűrése szűkebb anyagi lehetőségek állnak rendelkezésre.

Mindezek alapján olyan szűrőprogram, amely a petefészekrák halálozási arányát csökkentené, nem áll rendelkezésre.

Milyen lenne az ideális szűrőmódszer a familiáris petefészekrák szűrésére és milyen módszerek állnak rendelkezésre?

Alapvető jellemző lenne a magas szenzitivitás és specificitás, amelyek garantálnák a módszer magas pozitív prediktív értékét, illetve a hamisan pozitív esetek alacsony arányát. Egy átlagos kockázatú népességet tekintve 10%-os pozitív előre jelző érték eléréséhez 99,6%-os fajlagosság szükséges [50]. A familiáris petefészekrákok magasabb incidenciája a „high risk” populációban alacsonyabb fajlagosság mellett is biztosítaná ugyanezt a pozitív előre jelző értéket.

A petefészek nehezen vizsgálható szerv. A bimanuális vizsgálat tünettellel rendelkező nők esetén fontos, de tünettelen páciensek esetén nem rendelkezik a szükséges érzékenységgel és fajlagossággal ahhoz, hogy megfelelő hatékonyságú „első vonalbeli” szűrőeljárásnak tekinthessük. Egyes vizsgálatok szerint a hüvelyi ultrahangvizsgálattal kórismézett függelék daganatoknak csak mintegy harmadában észlelhető kóros tapintási lelet [51].

Noha történtek próbálkozások arra, hogy hastükrözés révén a petefészek felszínének megtekintése és az onnan nyert citológiai minta értékelése révén történjen

4. táblázat | Morfológiai index a malignus petefészek-daganatok ultrahangszűrésében (Forrás: *DePriest, 1994*)
(Amennyiben az index értéke 5 vagy annál több, a malignus petefészek-daganat valószínűsége nagy. Szenzitivitás: 89%; specificitás: 70%; pozitív prediktív érték 46%)

	0	1	2	3	4
Cisztafalszerkezet	Sima; vastagsága <3 mm	Sima; vastagsága ≥3 mm	Papillaris növedék(ek); átmérő <3 mm	Papillaris növedék(ek); átmérő ≥3 mm	Döntően szolid struktúra
Ovarium-térfogat	<10 cm ³	10–50 cm ³	50–200 cm ³	200–500 cm ³	>500 cm ³
Septumstruktúra	Nincs septum	Vékony septum; vastagság <3 mm	Vastag septum; vastagság 3–10 cm	Szolid részeket tartalmaz	Döntően szolid struktúra

a magas kockázatú betegek szűrése, mégis a legelfogadottabb szűrőmódszernek a szérumszintjének meghatározása, valamint a hüvelyi ultrahangvizsgálat bizonyult.

Aktuális szűrési stratégiák – ultrahangvizsgálat

Az ultrahang szerepét a rosszindulatú petefészek-daganatok szűrésében hosszú ideje vizsgálják. A hüvelyi ultrahangvizsgálat rendszeres alkalmazása érdemben javította az ultrahang szűrési hatékonyságát a petefészekrákok tekintetében [52]. A transvaginalis ultrahangszűrés célja, hogy a petefészek méretbeli és strukturális változásait még a tünetek kialakulása előtt felismerje. A vizsgálatok egyik lényeges szempontja az ovarium térfogatának becslése. Az aktuálisan alkalmazott protokoll alapján praemenopausában 20 cm³, postmenopausában 10 cm³ feletti ovariumvolumen tekintendő kórosnak, illetve ilyen esetekben kell a malignus folyamat kialakulásának nagyobb esélyével számolni [53]. A méretnél a szerkezeti sajátosságok megítélése, különös tekintettel a cisztafalvastagságra, illetve az esetleges septumok jelenlétére nagy jelentőséggel bír. *DePriest* nagy esetszámot feldolgozó tanulmánya az ovarium méretbeli és strukturális tulajdonságait tekintve e protokoll (4. táblázat) 89%-os szenzitivitását és 70%-os specificitását igazolta [54].

Az úgynevezett color Doppler-ultrahangvizsgálatok megközelítőleg 15-20 éve csillantották fel a specificitás érdemi fokozásának lehetőségét. A módszer lényege, hogy a rosszindulatú daganatok fokozott vérátáramlását igazolva képes azokat a benignus elváltozásoktól elkülöníteni [55]. Számos vizsgálat igyekezett a color Doppler-szonográfia valós szűrési hatékonyságát feltérképezni, s ezek többsége azt igazolta, hogy az eljárás nem csökkenti érdemben a fals pozitív esetek arányát, egyszóval nem jelent áttörést a CA-125-meghatározáshoz képest [56]. A color Doppler-szonográfia szerepét a malignus ovariumdaganatok szűrésében manapság inkonzisztens jellege miatt korlátozottan tekintjük; a módszer legfeljebb csak járulékos információk nyeresére alkalmas. Rendkívül nagy esetszámú tanulmányokat áttekintve úgy tűnik, hogy a szonográfia sem szenziti-

5. táblázat | Emelkedett szérumszinttel járó állapotok

Cirrhosis hepatis
Colitis ulcerosa
Diverticulitis
Hepatitis
<i>Malignus betegségek</i>
Emlőcarcinoma
Endometriumcarcinoma
Hepatocellularis carcinoma
Non-Hodgkin-lymphoma
Ovariumcarcinoma
Tüdőrák
<i>Egyéb kórképek</i>
Pericarditis
Polyarteritis nodosa
Sjögren-szindróma
Szisztémás lupus erythematosus

vitásában, sem pozitív prediktív értékében nem tekinthető kellően hatékony szűrőmódszernek [57, 58].

Aktuális szűrési stratégiák – tumormarkerek

Cancer antigene 125 (CA-125)

A daganatjelzők vizsgálatának legnagyobb előnye, hogy kevésbé invazív, kis költségű, ismételtetű módszerként teszi lehetővé a rosszindulatú petefészek-daganatok szűrését. A petefészekrák kórismézésében a CA-125 a legelterjedtebb daganatjelző, amelyet 1981-ben fedeztek fel [59]. A CA-125 olyan fehérje, amelynek szérumszintje az I. stádiumú petefészekrákos esetek körülbelül 50, míg II. stádiumú folyamatokban az esetek 90%-ában emelkedett [60]. Az egészséges populációt tekintve e jelenség a nők csak mintegy 1-2%-ában figyelhető meg. A módszer hatékonyságát rontja, hogy I. stádiumú petefészekrák esetén az esetek megközelítőleg felében figyelhető csupán meg a szérumszint

emelkedése [61]. A metodika megbízhatóságát árnyalja az a tény is, hogy más benignus és malignus nőgyógyászati betegségek, illetve egyéb kórképek is emelhetik a fehérje szérumszintjét (5. táblázat). Praemenopausában levő betegeknél a ciklus változásai befolyással vannak a CA-125 szintjére, miként egy esetleges endometriosis is. A CA-125 meghatározásának specificitása fokozható a fehérje értékének folyamatos követésével. Több, a CA-125-szűréssel foglalkozó tanulmány eredményeit összegezve ≥ 35 IU/ml érték esetén tekinthető az eredmény pozitívnak. E dolgozatok következtetéseit összegezve a módszer szenzitivitása körülbelül 80, specificitása körülbelül 75%-nak tekinthető [62]. Történtek próbálkozások olyan algoritmus kialakítására, amelynek lényege, hogy a CA-125 meghatározott időközönkénti meghatározása révén egy tendencia ismerhető fel, amely aszerint, hogy növekvő, stagnáló vagy csökkenő, „nyilatkozik” a petefészekrák kialakulásának valószínűségéről [63].

Összességében napjaink klinikai gyakorlatában a CA-125 marker meghatározása a leghatékonyabb szűrőteszt a petefészek malignus epithelialis daganatainak szűrésére, ugyanakkor nem szabad figyelmen kívül hagyni hiányosságait, elsősorban a korai stádiumú folyamatok rossz hatékonyságú kimutatását. Az eljárás egy kiterjedt, fizikális vizsgálatot, képalkotó eljárásokat is magába foglaló kivizsgálás keretein belül válik igazán értékesé [63].

BRCA1-associated RING domain 1 (BARD1)

A BRCA1 és BRCA2 gének által meghatározott daganatfenotípusok jól jellemezhetők a sejtszintű sajátosságok alapján. A BARD1 gén mind in vivo, mind in vitro a BRCA1 génhez kapcsolódik; a BRCA1 gén által gyakorolt hatások számottevően függenek a BARD1-hez való kapcsolódástól (locus: 2q35), amely – egyebek mellett – a gén stabilitásáért és sejtmagbéli elhelyezkedéséért is felelős. A BARD1 a BRCA2 génnel is kölcsönhatásban van. A BARD1 C557S- és BRCA2 999del5-mutáció együttes hordozása a petefészek- és/vagy az emlőrák kialakulásának 100%-os valószínűségét jelenti. Alapvető különbség van a BRCA1 és BRCA2 gének kifejeződésének változásai és a BARD1-expresszió változásai között petefészek- és emlődaganat esetén. Míg a BRCA1/2 gének mutációi instabilitást és funkciócsökkenést okoznak, addig a BARD1-mutációk teljesen különböző fehérjék kialakulását és egészen megváltozott funkciók létrejöttét eredményezik. Az így létrejövő úgynevezett BARD1 aberráns izoformák a daganatok biomarkerei lehetnek, de ezen túlmenően még a kezelésben is szerepet játszhatnak; az aberráns BARD1-izoformák repressziója a petefészek- és emlődaganatsejtek növekedésének leállításához vezetnek. A klinikai gyakorlatban egy vérteszt kifejlesztése, amely a BARD1 aberráns izoformáinak kimutatásán alapulna, érdemi előrelépést jelen-

tene a BRCA gének zavarai által létrehozott petefészek- és emlőrákok szűrésében és követésében.

Egyéb markerek

Más biomarkerek gyakorlatban való felhasználhatóságát is számos tanulmányban vizsgálták. A *humán epididymis protein 4 (HE4)*, az *osteopontin*, az *inhibin*, az *aktivin*, a *cancer antigene 72-4 (CA72-4)*, illetve az *epidermal growth factor (EGFR)* petefészek-daganatok szűrése kapcsán tapasztalható érzékenysége és specificitása nem volt megfelelő [64].

Személyre szabott kockázatbecslés

Rendelkezésre állnak olyan matematikai modellek, amelyek alkalmasak a családi halmozódású petefészek-daganatra nézve terhelő előzménnyel rendelkező nők személyes kockázatának becslésére.

A *BRCAPRO* az egyik leggyakrabban használt számítógépes program a BRCA-mutáció kapcsán történő kockázatszámítás céljára. Az algoritmus hátránya, hogy a felhasznált prevalencia- és penetranciaértékekhez forrásul korábbi irodalmi adatokat használ.

A *Myriad-modell* az előzményi adatok alapján a BRCA-mutáció-hordozó állapot valószínűségét becsüli meg [65]. Ez a matematikai modell leginkább olyan esetekben használható, amelyekben a beteg terhelő családi előzménnyel nem rendelkezik.

A *Couch-féle algoritmus* kizárólag BRCA1-mutáció esetén nyújt lehetőséget kockázatbecslésre; ehhez legalább négy családtag BRCA-elemzésének adataira van szükség [66].

Hangsúlyozni kell, hogy minden kockázatszámításra alkalmas módszer előnyökkel és hátrányokkal egyaránt rendelkezik, és a klinikai tapasztalat nélkülözhetetlen a legmegfelelőbb módszer, illetve módszerkombináció kiválasztásához.

Családfaelemzés

A családi előzmény pontos tisztázása a kockázatbecslés leginkább sarkalatos pontja. Pontos családfaelemzéshez a probandhoz képest visszamenőlegesen legalább három generációra vonatkozó információkra van szükség. Lényeges, hogy ezen információk anyai és apai oldalról egyformán szükségesek, mivel a családi halmozódású petefészekrákra vonatkozó genetikai terheltség mindkét szülő ágáról származhat. Lehetőség szerint minden hozzáférhető adat beszerzése kívánatos, hiszen a petefészekrák kórisméjének felállításában csak a kórszövettani lelet tekinthető biztosnak, a klinikai kép, illetve a képalkotó eljárások leletei nem minden esetben egyértelműek. Ha a rendelkezésre álló adatok alapján családi halmozódású petefészek-daganat igazolható, a genetikus feladata – az erről történő részletes tájékoztatáson túl –

a genetikai teszt végzésének felajánlása. Ehhez kapcsolódóan az eljárás előnyeit és hátrányait illetően egyaránt részletes tájékoztatás indokolt, módot adva ezzel a páciens számára a mérlegelésre.

A BRCA-mutáció-elemzés javallatai családi halmozódású petefészekrák esetén:

- Két vagy több elsőfokú rokon, aki petefészekrákban betegedett meg (bármilyen életkorban).
- Egy elsőfokú rokon, aki petefészekrákban betegedett meg + egy 50 év alatti elsőfokú rokon, aki emlőrákban szenved(ett).
- Egy elsőfokú rokon, aki petefészekrákban betegedett meg + két elsőfokú rokon, aki 60 éves életkor előtt emlőrákban betegedett meg.
- Egy beteg családtag, akinél a BRCA-mutáció-hordozó állapot igazolást nyert.
- Egy elsőfokú rokon, aki petefészekrákban betegedett meg, illetve három további családtag, akiknél a vastagbél daganatát kórismézték.

E javallatok korlátozott hatékonyságúak a kisebb létszámú családokban, illetve akkor, ha a családon belül a fiú/férfi utódok száma jelentősen meghaladja a lányokét.

Genetikai vizsgálatok eredményének értelmezése

A páciens már a genetikai vizsgálat elvégzése előtt tájékoztatni kell arról, hogy az esetleges pozitív eredmény nem a betegség diagnózisával egyenlő, pusztán annak magasabb kockázatát jelenti. A rákgenetikai tanácsadás egyik legfontosabb lépése a genetikai teszt eredményének birtokában tartott megbeszélés. Pozitív vizsgálati eredmény esetén a páciens számára fel kell vázolni azokat a lehetőségeket, amelyek a betegség megelőzése, illetve kialakulása esetén, minél korábbi kórismézése tekintetében szóba jönnek. Ez azért is lényeges, mert csökkenti a beteg aggodalomból és félelemből fakadó tehetetlenségérzését. Világossá kell tenni, hogy a petefészekrák korai felismerése nem minden esetben lehetséges, s nem szabad eltekinteni a megelőző célzatú sebészeti eljárások ismertetésétől sem. Ezzel együtt törekedni kell arra, hogy a páciensben ne alakuljon ki betegség-tudat – ebben a pszichológus komoly segítséget nyújthat.

Negatív vizsgálati eredmény esetén tájékoztatást kell nyújtani arról, hogy a terhelő családi előzmény háttérben új, idáig még nem azonosított mutáció is állhat, ezért – a családi előzmény alapján – rendszeres nőgyógyászati követés tanácsos.

A genetikai vizsgálat negatív vagy pozitív eredményének nincsen alapvetően különböző konzekvenciája. A tényleges kockázati tényezőt az a terhelő családi előzmény jelenti, amely a mutáció elemzésének javallatát képezte.

A magasabb genetikai kockázattal (BRCA-mutáció-hordozó állapot) rendelkezők klinikai ellátása

A petefészekrák halálozása magas, mivel a betegséget általában késői stádiumban kórismézik. A rosszindulatú petefészek-daganatban szenvedők öt éves túlélésének esélye 45% körüli [67]. Miközben a méhnyak- és méhtestrák esetében premalignus állapotok azonosíthatók, addig a petefészekrák kapcsán ez nem lehetséges. Az ultrahang-diagnosztika és a szérum CA-125-szintjének meghatározása ugyan a napi klinikai gyakorlatban alkalmazott módszer, de a betegség szűrésére nem alkalmas. A monitorizálás egyéb eszközei sem igazán hatékonyak, mivel a biopszia a petefészek elhelyezkedése miatt nem könnyen elvégezhető beavatkozás, a komputertomográfia pedig a morfológia és a méretek meghatározására alkalmas ugyan, ám a finom strukturális elváltozások azonosítására nem.

A klinikai ellátás következő lépcsőfoka a sebészeti megelőzés. A kemoprevenció eszköztára folyamatosan bővül, ám egyelőre a hatékonyság nem olyan fokú, amely protokollszerű alkalmazását lehetővé tenné.

Az életvezetési tanácsok tudományos megítélése el-
lentmondásos, ezért egységes ajánlások nem fogalmazhatók meg.

Mindezek alapján – jobb híján – a rendelkezésre álló eljárások alkalmazásával lehet csak olyan protokollt megfogalmazni, amely a petefészekrák minél korábbi felismerésének esélyét nyújthatja. Familiáris petefészekrákra nézve magasabb kockázatú nők esetén tanácsos:

- háromhavonta nőgyógyászati (bimanuális) vizsgálat,
- háromhavonta transvaginalis ultrahangvizsgálat,
- háromhavonta szérum-CA-125-meghatározás,
- évente a kismedence komputertomográfias (CT) és/vagy MR-vizsgálata (magnetic resonance imaging) (opcionális),
- évente a kismedence pozitronemissziós tomográfias (PET) vizsgálata (opcionális),
- profilaktikus kétoldali oophorectomia (prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy, PBSO) végzése (opcionális).

Személyre szabott terápiás stratégiák a petefészekrák kezelésében

A petefészekrákok mutációs spektruma – Tp53

A daganatképződés háttérben igen gyakran a Tp53 tumorszuppresszor gén mutációja áll. E gén mutációja a leggyakoribb genetikai eltérés, amely petefészekrákhoz társul; az előrehaladott petefészek-daganatos betegek körülbelül 50-60%-ában megfigyelhető [68]. Vizsgálatok igazolták, hogy a Tp53-génmutáció, a betegséggel kapcsolatos rövidebb túlélési időn túl, a platinakezeléssel szembeni rezisztencia kialakulásával is összefüggésbe

hozható [69]. Mindezen megfigyelések ellenére a Tp53 gén szerepe az ovariumtumorok prognosztikájában, illetve a személyre szabott kezelés kialakításában vitatott; az ellentmondásokat nagy mintán végzett vizsgálatok oldhatják fel.

A petefészekrákok mutációs spektruma – EGFR (epidermal growth factor receptor)

Egyes vizsgálatok alapján feltételezték, hogy az EGFR fokozott expressziója és a petefészekrák kimenetele között fordított összefüggés áll fenn. E feltevés vizsgálata EGFR-gátlók (erlotinib, gefitinib) alkalmazásával történt, ám az eredmények nem bizonyultak meggyőzőnek [70].

A petefészekrákok mutációs spektruma – v-Ki-ras2; Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog (KRAS)

A KRAS annak az összetett szabályozórendszernek a tagja, amely az EGFR-rendszer aktiválásáért felelős. A KRAS gén mutációja a jól differenciált petefészek-tumorok több mint 20%-ában figyelhető meg, ugyanakkor rossz differenciáltság esetén incidenciája meglehetősen alacsonynak tekinthető. Ezen túlmenően, a mucinosus daganatokban a KRAS-pozitivitás jellemzőbb, mint egyéb szövettani típusok esetén.

A petefészekrákok mutációs spektruma – PI3K-Akt-mTOR jelátviteli rendszer

A PI3K-Akt-mTOR jelátviteli út fontos szerepet játszik az apoptózis, a különböző anyagcsere-folyamatok, az érújdonképződés, a sejtproliferáció és -növekedés szabályozásában. A daganatképződés háttérében álló genetikai elváltozások között e rendszer érintettsége igen gyakori. A PI3K (foszfatidil inozitol 3) katalitikus α -alegységének (PIK3CA) génamplifikációja révén a PI3K-Akt-mTOR rendszer aktiválódása megy végbe, ami a világos sejtes, illetve endometrioid szövettani típusú petefészekrákok viszonylag kis részében figyelhető meg. Nagyobb jelentősége van a jelátviteli rendszert inaktíváló mutációknak, amelyek az endometrioid típusú daganatok nagy részében kimutathatók.

Az ovariumdaganatok csoportosítása a tumorgenezis háttérében álló genetikai mutációk alapján

Kurman és munkacsoportja 2008-ban a petefészek-daganatok új, mutációs alapon történő csoportosítását javasolta [71]. Az I. típusú daganatok közé tartoznak a kevésbé gyakori jól differenciált (low grade) és borderline (határeseti) serosus daganatok, illetve az endometrioid,

mucinosus és világos sejtes daganatok, amelyek háttérében a PTEN, PIK3CA (locus: 3q26.3), KRAS, *B-raf* (*BRAF*) (locus: 7q34) és *béta-catenin* (*CTNNB1*) (locus: 3p21) gének mutációja áll. A II. csoportba a Tp53, illetve BRCA gének mutációjával járó rosszul differenciált (high-grade) serosus daganatok, kevert mesodermális tumorok, illetve a carcinosarcomák tartoznak. Ez az osztályozás megfelel *Singer* 2005-ben közölt úgynevezett „*dualisztikus modell*”-jének, amely szerint a borderline petefészekrákok a low-grade serosus daganatok „megelőző állapotát” jelentik, ugyanakkor a high-grade serosus tumorok genetikailag önálló csoportot képviselve nem eredeztethetők a low-grade daganatokból [72]. Az elmélet leglényegesebb konzekvenciája az, hogy a genetikailag különböző eredetű petefészekrákok eltérő módon kezelendők, illetve a személyre szabott kezeléshez az adott beteg részletes genetikai vizsgálata szükséges.

DNS-metilációs változások petefészekrák esetén – korai prognózis és kezelés

A DNS metilációja során a dezoxiribonukleinsav citozinbázisának ötödik szénatomján levő hidrogénatomot metilcsoport (CH₃) váltja fel. A metilációnak számos celluláris folyamatban van szerepe, így a szövetspecifikus génexpresszió kialakításában, a sejt differenciációban, a genomi imprintingben, az X-kromoszóma-inaktivációban, a kromatinszerkezet kialakulásában és az öregedési folyamatokban egyaránt. Általánosságban elmondható, hogy metilált CpG bázispárokkal a CpG-szegény DNS-régiókban találkozunk, míg az úgynevezett CpG-szigetek, vagyis CpG bázispárokból gazdag régiók nem metiláltak. Ezek az aktív géneket „tartalmazó” területek.

A rosszindulatú daganatokban gyakran figyelhető meg a DNS-metiláció eltérései, amelyek a teljes genom szintjén hipometiláció, míg regionálisan hipermetiláció formájában jelenhetnek meg. A globális hipometiláció (demetiláció) bizonyos protoonkogének (*c-jun*; *c-myc*; *c-Ha-Ras*) aktiválódásával jár együtt. Hipermetiláció CpC-szigetekre lokalizálódva, többnyire a tumorszuppresszor gének promoter területein figyelhető meg; hatásukra a gének átíródása megszűnik. Miként a rosszindulatú daganatokban általában, a petefészekrákok esetén is megfigyelhetők az említett metilációs változások.

Hámeredetű petefészek-daganatokban a BRCA1 gén hipermetilációja elsősorban azon esetekben van jelen, amelyeknél a BRCA1-locusnak megfelelően már úgynevezett *loss of heterozygosity* (LOH; *a heterozigóta állapot elvesztése*) következett be. (A LOH többnyire az onkogenetika kontextusában kerül értelmezésre. Lényege, hogy egy tumorszuppresszor gén egyik alléljének inaktíváló mutációja az utódba jutva az adott allélre nézve heterozigóta állapot kialakulását eredményezi. *Loss of heterozygosity* akkor következik be, ha a tumorszuppresszor gén e megmaradt alléljét is mutáció

inaktiválja.) Mindezek alapján valószínűsíthető, hogy a BRCA1 gén hipermetilációja LOH-állapottal együtt a gén teljes inaktiválódásához vezet. A BRCA2 gén hipermetilációja petefészekrák esetén csak igen ritkán figyelhető meg. A BRCA1 gén inaktiválódása gyakran vezet high-grade típusú ovariumdaganat kialakulásához; a metilációs változás általában már a daganat egész korai stádiumában megfigyelhető. Más daganatfajták hátterében egyéb gének – az opioid-binding protein cell adhesion molecule-like gene (*OPCML*; lokalizáció: 11q25), a *deleted in lung and esophageal cancer* (*DLEC1*; lokalizáció: 3p21.3), a *Ras association domain family member* (*RASSF1A*; lokalizáció: 3p21.3), az *ADP-ribosylation factor-like tumor suppressor protein* (*ARLTS1*; lokalizáció: 13q14.2) és a *transcription elongation factor A (SII)-like 7* (*TCEAL7*; lokalizáció: Xq22.1) – metilációs zavarának, illetve LOH-állapotnak a társulását azonosították [73].

Mikro-RNS: a petefészekrák további genetikai jellemzője

A mikro-RNS (miRNS) olyan egyszálú ribonukleinsav, amely nem kódoló génekről kerül transzkripcióra. Képes számos gén 3'-UTR végéhez (UTR: untranslated region; fehérjévé át nem íródó régió) kötődve az mRNS átíródását gátolni. Vizsgálatok igazolták, hogy a miRNS alapvető szerepet játszik a génexpresszió szabályozásában, illetve, hogy expressziójának mértéke daganatsejtekben megváltozik [74]. Leukaemia, vastagbélrák, illetve emlőrák esetén a miRNS expressziója alapján a metasztázisképződés, illetve a tumorprogresszió tekintetében prognózis állítható fel. Petefészekrák kialakulása esetén ugyancsak valószínűsíthető a miRNS szerepe a tumorigenezisben. Zhang, illetve Iorio munkacsoportjai azonosítottak olyan miRNS-eket, amelyek fokozottan expresszálódnak petefészek-daganat esetén; ezek közé tartozik a miR-200a, a miR-141, a miR-200c és a miR-200b. A miR-199a, a miR-140, illetve a miR-145b esetén ugyanakkor kisebb mértékű expresszió figyelhető meg [75].

A BRCA-mutációs állapot (*BRCAness*) szerepe a petefészekrák kezelésének személyre szabásában

Annak ellenére, hogy a rosszindulatú hámeredetű petefészek-daganatok többsége, mintegy 75-80%-a jól reagál a kemoterápiára, a betegeknek csak igen kis százalékát lehet meggyógyítani a citoreduktív műtét és a gyógyszeres kezelés kombinációjával. Az aktivitást mutató szerek egyike sem bizonyult hatékonyabbnak a betegségmentes, illetve a teljes túlélés meghosszabbítása vonatkozásában, mint a jelenlegi standard kezelésnek számító paclitaxel-carboplatin kemoterápia. A kutatók többsége azt gondolja, hogy a túlélés növelésének egyetlen lehe-

tősége a kezelések személyre szabása, individualizációja. Ennek egyik módja a petefészekrákban előforduló genetikai rendellenességek által befolyásolt jelátviteli utak befolyásolása lehet, amellyel elkerülhető, illetve csökkenthető az egész szervezetet érintő toxicitás is. A legjelentősebb eredményeket a BRCA1 vagy BRCA2 csírvonalbeli inaktiváló mutációját hordozók poli-(adenozin-difoszfát-ribóz) polimeráz (PARP) -gátlókkal való kezelése szolgáltatta ezen a téren. A mutáció hordozása esetén a rákos sejtté való átalakulás során a BRCA1 vagy BRCA2 második funkcionális allélja elvész, így a sejt nem lesz képes a DNS kettős szálának töréseit homológ rekombinációval javítani.

Ennek következtében a daganatsejtek szelektíven érzékenyek lesznek a más DNS-javító utakat – köztük a báziskivágásos javítást, ami egy PARP-t igénylő folyamat – gátló szerekre. A PARP-gátlókkal csírvonalbeli BRCA1- és BRCA2-mutációt hordozó nők körében végzett korai fázisú vizsgálatok adatai ígéretesek, önmagukban adva is 40%-os objektív válaszarányt eredményeztek petefészek- és emlőrákban, elfogadható toxicitás mellett. Mivel a petefészekrákban szenvedő nők csupán 10-15%-a hordozza a BRCA1 vagy a BRCA2 csírvonalbeli mutációját, kezdetben a PARP-gátlókról azt gondolták, hogy a petefészekrákban szenvedő betegek csak egy kis csoportjában – azaz családi halmozódást mutató emlő- és petefészekrák esetén – lesznek majd eredményesek. Ugyanakkor nemrégiben olyan adatokat ismertettek, amelyek szerint a BRCA1 és a BRCA2 működési zavara, az úgynevezett „*BRCAness*” gyakoribb, mint azt korábban feltételezték, hiszen BRCA1- és BRCA2-mutációt igazoltak a petefészekrákok 20%-ában. Leírták továbbá, hogy a BRCA1 promotérének metilációja jelentősen csökkenti a BRCA1 kifejeződését a sporadikus epithelialis petefészekrákok 5-31%-ában. A kutatók szerint genetikai és epigenetikai mechanizmusok egyaránt létrehozhatják a *BRCAness* fenotípust, ami az összes epithelialis petefészekrákos eset egyharmadát érintheti, és reményt ad arra, hogy e betegeknek előnyére válhat a PARP-gátlókkal való kezelés. A cél tehát az, hogy kifejlesszenek egy viszonylag könnyen használható és pontos módszert a *BRCAness* petefészekrákok és legfőképpen azon betegek azonosítására, akiknek javára válhat a PARP-gátlókkal történő kezelés. Jelenleg még a *BRCAness* megítélése szkevenálással meglehetősen nehéz, egyrészt mert a homológ rekombináció több génhez köthető folyamat, másrészt mert a BRCA1 és a BRCA2 nagyméretű gének, és az őket érintő szomatikus mutációk valószínűleg nem korlátozódnak bizonyos nukleotidokra vagy forró pontokra. Vizsgálatokat folytatnak mRNS- vagy fehérjeszinten is, a *BRCAness*-re jellemző mintázatokat keresve, génexpressziós vagy reverz fázis protein array-k segítségével [76].

Konstantinopoulos és munkatársai 60 génes mintázatról számoltak be familiáris és sporadikus petefészekrákokban. A szerzők meghatározták, hogy a *BRCAness*-profil alapján el lehet-e különíteni a platinaérzékeny

petefészekrákokat a platinarezisztens daganatoktól. A *BRCA1* vagy a *BRCA2* csírvonalbeli mutációját hordozó betegek tumorai érzékenyebbnak bizonyultak a platinavegyületek iránt, hiszen e szerek a DNS kettős szálának törését okozzák, amit a *BRCA* hibás működése esetén kevésbé gyorsan javít ki a homológ rekombináció. E megfigyelés megerősíti, hogy a platinaérzékenység előre jelezheti az úgynevezett *BRCAness*-státust. Bár a szerzők által vizsgált esetszám kicsi, az eredmények ígéretesek. Emellett a *BRCAness*-re jellemző profilról 70, sporadikus petefészekrákban szenvedő beteg esetében bebizonyosodott, hogy kedvező kimenetelt jelez. A *BRCAness*-t mutató betegek 28%-ának volt jelentősen jobb a betegségmentes és teljes túlélése, mint a kontrollcsoportba tartozóknak, az átlagos javulás kilenc, illetve 31 hónap volt [77]. Több közleményben is leírták, hogy a csírvonalbeli *BRCA1*- és *BRCA2*-mutációt hordozó betegek túlélési mutatói jobbák, de a szerzők igazolták először a kedvezőbb kimenetelt egy *BRCAness*-transzkriptum alapján. Nehéz megítélni, hogy a *BRCA*-szerű mintázattal összefüggő jobb túlélés mit tükröz: biológiailag kevésbé agresszív daganatot, esetleg nagyobb fokú érzékenységet a kemoterápia iránt vagy mindkettőt. A hagyományos osztályozás szerint a petefészekrákokat a következő biológiai-prognosztikai csoportokba sorolják: jól differenciált, lassan növő, a platinaalapú kezeléssel szemben nagyobb rezisztenciát mutató daganatok, illetve rosszul differenciált, agresszívebb kórlefordulású, de kezdetben nagyobb platinaérzékenységgel jellemezhető daganatok. A csoportok molekuláris szintű jellemzése azt jelzi, hogy a jól differenciált rákokban *PIK3CA*-, *K-Ras*- és *B-Raf*-mutációt lehet találni, míg a gyengén differenciált tumorok esetében különösen gyakori a *p53* mutációja. Adott differenciáltsági fok mellett a *p53*-mutáció előrehaladottabb stádiummal és erősebb áttétképző képességgel társul. Az irodalomból ismert, hogy a *BRCA1* és *BRCA2* mutációja esetén többségében rosszul differenciált serosus petefészekrák alakul ki. A vizsgálatokban a *BRCA*-szerű profillal bíró rákok 95%-a volt gyengén differenciált serosus rák. A hatvángénes *BRCA*-szerű mintázattal összefüggő kedvezőbb kimenetelhez valószínűleg nagyban hozzájárul a platinakészítmények iránti nagyobb érzékenység. A hatvángénes *BRCA*-szerű mintázat validitását végső soron PARP-gátlókkal végzett prospektív vizsgálatokban kellene tanulmányozni, így kiderülne, hogy a *BRCA1* vagy a *BRCA2* csírvonalbeli mutációját hordozó nők tumorainak válaszaránya hasonló-e a sporadikus, *BRCAness*-t mutató daganatok esetében tapasztaltnak [76].

Irodalom

- [1] *World Health Organization*: World Health Organization Statistics. 2008.
- [2] *Risch, H. A., McLaughlin, J. R., Cole, D. E. C. és mtsai*: Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin cohort study in Ontario, Canada. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006, 98, 1694–1706.
- [3] *Drew, Y., Calvert, H.*: The potential of PARP inhibitors in genetic breast and ovarian cancers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2008, 1138, 136–145.
- [4] *Cook, J.*: Family history of ovarian cancer. *Curr. Obstet. Gynecol.*, 2002, 12, 47–51.
- [5] *Malkin, D., Li, F. P., Strong, L. C. és mtsai*: Germline p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Science*, 1990, 250, 1233–1238.
- [6] *Lynch, E. D., Ostermeyer, E. A., Lee, M. K. és mtsai*: Inherited mutations in PTEN that are associated with breast cancer, Cowden disease and juvenile polyposis. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 61, 1254–1260.
- [7] *Renwick, A., Thompson, D., Seal, S. és mtsai*: ATM mutations that cause ataxia teleangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat. Genet.*, 2006, 38, 873–875.
- [8] *Giardello, F. M., Brensinger, J. D., Tersmette, A. C. és mtsai*: Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*, 2000, 119, 1447–1453.
- [9] *Kasprzak, L., Foulkes, W. D., Shelling, A. N.*: Hereditary ovarian carcinoma. *Br. Med. J.*, 1999, 318, 786–789.
- [10] *Barroso, E., Milne, R. L., Fernandez, L. P. és mtsai*: FANCD2 associated with sporadic breast cancer. *Carcinogenesis*, 2006, 27, 1930–1937.
- [11] *Aarnio, M., Mecklin, J., Aaltonen, L. A. és mtsai*: Lifetime risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int. J. Cancer*, 1995, 64, 430–433.
- [12] *Quaye, L., Tyrer, J., Ramus, S. J. és mtsai*: Association between common germline genetic variation in 94 candidate genes or regions and risks of invasive epithelial ovarian cancer. *PLoS One*, 2009, 4, e5983, 1–7.
- [13] *Ramus, S. J., Vierkant, R. A., Johnatty, S. E. és mtsai*: Consortium analysis of 7 candidate SNPs for ovarian cancer. *Int. J. Cancer*, 2008, 123, 380–388.
- [14] *Palmieri, R. T., Wilson, M. A., Iversen, E. S. és mtsai*: Polymorphism in the IL18 gene and epithelial ovarian cancer in non-Hispanic white women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008, 17, 3567–3572.
- [15] *Shen, J., Ambrosone, C. B., DiCiccio, R. A. és mtsai*: A functional polymorphism in the miR-146a gene and age of familial breast/ovarian cancer diagnosis. *Carcinogenesis*, 2008, 29, 1963–1966.
- [16] *Hoskins, K. F., Stopfer, J. E., Calzone, K. A. és mtsai*: Assessment and counselling for women with a family history of breast cancer: a guide for clinicians. *JAMA*, 1995, 273, 577–585.
- [17] *Olopade, O. I., Pichert, G.*: Cancer genetics in oncology practice. *Ann. Oncol.*, 2001, 12, 895–908.
- [18] *Hildreth, N. G., Kelsey, J. L., LiVolsi, V. A. és mtsai*: An epidemiologic study of the epithelial ovarian cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 1981, 114, 398–405.
- [19] *Mori, M., Harabuchi, I., Miyake, H. és mtsai*: Reproductive, genetic and dietary risk factors for ovarian cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 1988, 128, 771–777.
- [20] *Franceschi, S., Parazzini, F., Negri, E. és mtsai*: Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer. III. Oral contraceptive use. *Int. J. Cancer*, 1991, 49, 61–65.
- [21] *Adami, H. O., Hsieh, C. C., Lambe, M. és mtsai*: Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet*, 1994, 344, 1250–1254.
- [22] *Parkin, D. M., Whelan, S. L., Ferlay, J. és mtsai*: Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII. IARC Scientific Publications, Lyon, 1997.
- [23] *Harige, P., Whittemore, S., Itnyre, J. és mtsai*: Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States. *Obstet. Gynecol.*, 1994, 84, 760–764.
- [24] *Schildkraut, J. M., Risch, N., Thompson, W. D. és mtsai*: Evaluating genetic association among ovarian, breast and endometrial cancer: evidence for a breast/ovarian cancer relationship. *Am. J. Hum. Genet.*, 1989, 45, 521–529.

- [25] *Houlston, R. S., Bourne, T. H., Collins, W. P. és mtsai:* Risk of ovarian cancer and genetic relationship to other cancer families. *Hum. Hered.*, 1993, 43, 111–115.
- [26] *Moslehi, R., Cbu, W., Karlan, B. és mtsai:* BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am. J. Hum. Genet.*, 2000, 66, 1259–1272.
- [27] *Jishi, M. F., Itnyre, J. H., Oakley-Girvan, I. A. és mtsai:* Risks of cancer among members of families in the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer*, 1995, 76, 1416–1421.
- [28] *Liber, A. F.:* Ovarian cancer in a mother and five daughters. *Arch. Pathol.*, 1950, 49, 280–290.
- [29] *Go, R. C., King, M. C., Bailey-Wilson, J. és mtsai:* Genetic epidemiology of breast cancer and associated cancers in high-risk families. I. Segregation analysis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1983, 71, 455–461.
- [30] *Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D. és mtsai:* A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 1994, 266, 66–71.
- [31] *Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J. és mtsai:* Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 1995, 378, 789–792.
- [32] *Roth, S., Kristo, P., Auranen, A. és mtsai:* A missense mutation in the BRCA2 gene in three siblings with ovarian cancer. *Br. J. Cancer*, 1998, 77, 1199–1202.
- [33] *Vasen, H. F., Mecklin, J. P., Khan, P. M. és mtsai:* The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis. Colon Rectum*, 1991, 34, 424–425.
- [34] *Russo, A., Calo, V., Bruno, I. és mtsai:* Hereditary ovarian cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2009, 69, 28–44.
- [35] *Lancaster, J. M., Powell, C. B., Kauff, N. D. és mtsai:* Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol. Oncol.*, 2007, 107, 159–162.
- [36] *Buermeyer, A. B., Deschenes, S. M., Baker, S. M. és mtsai:* Mammalian DNA mismatch repair. *Annu. Rev. Genet.*, 1999, 33, 533–564.
- [37] *Bewtra, C., Watson, P., Conway, T. és mtsai:* Hereditary ovarian cancer: a clinicopathological study. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 1992, 11, 180–187.
- [38] *Muto, M. G., Cramer, D. W., Tangir, J. és mtsai:* Frequency of the BRCA1 185delAG mutation among Jewish women with ovarian cancer and matched population controls. *Cancer Res.*, 1996, 56, 1250–1252.
- [39] *Tonin, P. M., Mes-Masson, A. M., Narod, S. A. és mtsai:* Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in French-Canadian ovarian cancer cases unselected for family history. *Clin. Genet.*, 1999, 55, 318–324.
- [40] *Mehle, L., Apold, J., Paulsen, T. és mtsai:* High risk for ovarian cancer in a prospective series is restricted to BRCA1/2 mutation carriers. *Clin. Canc. Res.*, 2008, 14, 7569–7573.
- [41] *Piver, M. S., Baker, T. R., Jishi, M. F. és mtsai:* Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981–1991. *Cancer*, 1993, 71, 582–588.
- [42] *Lakhani, S. R., Manek, S., Penault-Llorca, F. és mtsai:* Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin. Canc. Res.*, 2004, 10, 2473–2481.
- [43] *Fathalla, M. F.:* Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*, 1971, 2, 163.
- [44] *Rubin, C., Benjamin, I., Bebbakht, K. és mtsai:* Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1413–1416.
- [45] *Piver, M. S.:* Hereditary ovarian cancer. Lessons from the first twenty years of the Gilda Radner Familial 64. *Ovarian Cancer Registry. Gynecol. Oncol.*, 2002, 85, 9–17.
- [46] *Teneriello, M., Park, R. C.:* Early detection of ovarian cancer. *CA Cancer J. Clin.*, 1995, 45, 71–87.
- [47] *Nguyen, N. H., Averette, H. E., Hoskins, W. és mtsai:* Natural survey of ovarian carcinoma. VI. Critical assessment of current International Federation of Obstetrics and Gynecology Staging system. *Cancer*, 1993, 72, 3007–3011.
- [48] *Karlan, B. T., Baldwin, R. L., Lopez-Luevanos, E. és mtsai:* Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, 180, 917–928.
- [49] *Bell, R., Luengo, S., Petticrew, M. és mtsai:* Screening for ovarian cancer: a systematic review. *Health Technol. Assess.*, 1998, 2, 1–84.
- [50] *Jacobs, I., Oram, D.:* Screening for ovarian cancer. *Biomed. Pharmacother.*, 1988, 42, 589–596.
- [51] *Van Nagel, J. R. Jr., Gallion, H. H., Pavlik, E. J. és mtsai:* Ovarian cancer screening. *Cancer*, 1995, 76 (10 Suppl.), 2086–2091.
- [52] *Van Nagel, J. R. Jr., DePriest, P. D., Reedy, M. B. és mtsai:* The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2000, 77, 350–356.
- [53] *Pavlik, E. J., DePriest, P. D., Gallion, H. H. és mtsai:* Ovarian volume related to age. *Gynecol. Oncol.*, 2000, 77, 410–412.
- [54] *DePriest, P. D., Varner, E., Powell, J. és mtsai:* The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. *Gynecol. Oncol.*, 1994, 55, 174–178.
- [55] *Carter, J. R., Lau, M., Fowler, J. M. és mtsai:* Blood flow characteristics of ovarian tumours: implications for early detection for ovarian cancer screening. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 72, 901–907.
- [56] *Predanic, M., Vlahos, N., Pennisi, J. A. és mtsai:* Color and pulsed Doppler sonography, grey-scale imaging and serum CA 125 in the assessment of adnexal disease. *Obstet. Gynecol.*, 1996, 88, 283–288.
- [57] *Bourne, T. H., Campbell, S., Reynolds, K. M. és mtsai:* Screening for early ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Br. Med. J.*, 1993, 306, 1025–1029.
- [58] *Campbell, S., Bhan, V., Royston, P. és mtsai:* Transabdominal ultrasound screening for ovarian cancer. *Br. Med. J.*, 1989, 299, 1363–1367.
- [59] *Bast, R., Klug, T. L., St. John, E. és mtsai:* Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J. Clin. Invest.*, 1981, 68, 1331–1337.
- [60] *Zurawski, V., Orjaseter, H., Andersen, A. és mtsai:* Elevated serum CA-125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int. J. Cancer*, 1988, 42, 677–680.
- [61] *Jacobs, I., Bast, R. C. Jr.:* The CA-125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum. Reprod.*, 1989, 4, 1–12.
- [62] *Medeiros, L. R., Dornelles Rosa, D., da Rosa, M. I. és mtsai:* Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: a quantitative systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2009, 142, 99–105.
- [63] *Skates, S. J., Xu, F. J., Yu, Y. H. és mtsai:* Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer*, 1995, 76 (10 Suppl.), 2004–2010.
- [64] *Moore, R. G., MacLaughlan, S., Bast, R. C. Jr.:* Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2010, 116, 240–245.
- [65] www.myriadtest.com
- [66] *Frank, T. S., Manley, S. A., Olopade, O. I. és mtsai:* Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16, 2417–2425.
- [67] *Wakabara, E., Kikkawa, F., Nawa, A. és mtsai:* Diagnostic efficacy of tumor markers, sonography and intraoperative frozen section for ovarian tumors. *Gyn. Obstet. Invest.*, 2001, 52, 147–152.

- [68] *Despierre, E., Lambrechts, D., Neven, P. és mtsai:* The molecular genetic basis of ovarian cancer and its roadmap towards a better treatment. *Gynecol. Oncol.*, 2010, *117*, 358–365.
- [69] *Hall, J., Paul, J., Brown, R.:* Critical evaluation of p53 as a prognostic marker in ovarian cancer. *Expert Rev. Mol. Med.*, 2004, *6*, 1–20.
- [70] *Obata, K., Morland, S. J., Watson, R. H. és mtsai:* Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res.*, 1998, *58*, 2095–2097.
- [71] *Kurman, R. J., Shib, I. M.:* Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 2008, *27*, 151–160.
- [72] *Singer, G., Stöhr, R., Cope, L. és mtsai:* Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2005, *29*, 218–224.
- [73] *Barton, C. A., Hacker, N. F., Clark, S. J. és mtsai:* DNA methylation changes in ovarian cancer: implication for early diagnosis, prognosis and treatment. *Gynecol. Oncol.*, 2008, *109*, 129–139.
- [74] *Couzin, J.:* MicroRNAs make big impression in disease after disease. *Science*, 2008, *319*, 1782–1784.
- [75] *Zhang, L., Huang, J., Yang, N. és mtsai:* MicroRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, *105*, 13021–13026.
- [76] *Quinn, J. E., Carser, J. E., James, C. R. és mtsai:* BRCA1 and implications for response to chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2009, *113*, 134–142.
- [77] *Konstantinopoulos, P. A., Spentzos, D., Karlan, B. T. és mtsai:* Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2010, *28*, 3555–3561. Erratum in: *J. Clin. Oncol.*, 2010, *28*, 4868.

(Joó József Gábor dr.,
Budapest, Baross u. 27., 1088
e-mail: joogabor@hotmail.com)

Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok szakmai és továbbképző programjait, az egészségüggyel, az orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok felhívásait, ösztöndíj-felhívásait és a kórházak, az egészségügyi intézmények pályázati hirdetményeit kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

Szódíj: 25 Ft + áfa
Előfizetőink hirdetéseit 70 szó terjedelemben térítésmentesen jelentetjük meg.

A hirdetés megrendelhető e-mailen, a Budai.Edit@akkr.hu címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.



Locumotion have some fantastic training opportunities available for Doctors in Emergency Medicine in Northern Ireland.

You will receive these great benefits for your 12 month long contract through Locumotion:

- Salary Range: £29,705 – £39,300 depending on experience
- Additional banding supplement will be paid reflecting the intensity of the particular rota being worked within the employing Trust
- High quality training provided within the UK medical system
- Medical Indemnity expenses covered
- Accommodation and orientation provided on arrival

Contact Anna at agontarczyk@locumotion.com or on +353 1 299 3550 to find out more about these great positions.

www.locumotion.com

LOCUMOTION
Delivering Excellence in Global Medical Recruitment