

A petefészekrák felismerése

DR. DEMETER ATTILA

A petefészekrák ritka, magas mortalitású daganat. A kórkép kialakulásával kapcsolatos ismeretek az ezredforduló óta jelentősen megváltoztak, és az azonosított genetikai, reprodukciós és hormonális faktorok lehetőséget teremtenek személyre szabott kockázatbecslő modellek alkalmazására, illetve akár megelőző rizikócsökkentő műtét elvégzésére.

EPIDEMIOLOGIA ÉS ETIOLÓGIA

A petefészekrák a legnagyobb halálozással járó nőgyógyászati daganat, mortalitása az USA-ban gyakorlatilag megegyezik a méhnyak- és méhtestrák együttes halálozásával.¹ Ennek oka, hogy nincsenek korai tünetek, a betegség nem szűrhető, ezért a kórkép az esetek döntő többségében előrehaladott stádiumban kerül felismerésre. A betegség napjainkban a fejlett ipari országokban a méhtestrák után a második leggyakoribb kismencedei nőgyógyászati daganat, amelynek előfordulási gyakorisága lassan nő. Az Egyesült Államokban 2017-ben 22 440 új megbetegedést diagnosztizáltak, és ott az 5 éves túlélés a SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) szerint 45%. Érdemes ezt a halálzási arányt összehasonlítani a méhtestrák 81%-os, valamint a méhnyakrák 66%-os hasonló túlélési mutatójával, hogy megértsük, milyen messze van a petefészekrák gyógyításának eredményessége a méhnyakrákétól. 2017-ben az USA-ban 14 080, Magyarországon 705 beteget veszítettünk el. A betegek átlagos életkora 65 év, a kórkép döntően idősebb betegeket érint, fiatal betegeknél mindig gondolni kell az öröklődő kórkép lehetőségére. Etiológiája a méhnyak- és méhtestrákkal szemben nem pon-

tosan ismert, az ovulációval azonban egyértelmű összefüggés mutatható ki. Minél többet ovulál egy nő élete folyamán, annál nagyobb esélye van a kórkép kialakulására.

Az öröklődő petefészekrákok felismerése és tanulmányozása az ezredfordulót követően jelentősen megváltoztatta a kórkép kialakulásával kapcsolatos ismereteinket.² A betegség kialakulásáról korábban azt feltételezték, hogy a petefészek felszíni hámjából indul ki, de döntően *BRCA*-hordozó betegeken elvégzett patológiai vizsgálatokkal bebizonyították, hogy a kórkép nem petefészek, hanem Müller-cső eredetű, elsősorban a petevezetőből, annak fimbriális részéből indul ki, és a petefészek, valamint a hashártya csak másodlagosan érintett.² A petefészekrákok kb. 11%-a öröklődő, a hereditér formák leggyakrabban *BRCA1*- vagy *BRCA2*-génhordozással függnek össze.³ 2017 óta a petefészekrák diagnózisának felállítása az NCCN (National Comprehensive Cancer Network) szerint indikációt képez a molekuláris genetikai konzílium és vizsgálat elvégzésére. *BRCA*-hordozás esetén egyrészt a családtagok molekuláris genetikai vizsgálata is indokolt, másrészt az öröklődő daganat igazolásának terápiás konzekvenciája van kiújult betegség esetén. Látható tehát,



DR. DEMETER ATTILA

Főorvos, Szent Imre Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Budapest

hogy a reprodukciós és hormonális okok mellett genetikai rizikófaktorok is szerepet játszhatnak a betegség kialakulásában.

SZÖVETAN, STÁDIUMBEOZTÁS

A petefészek-daganatok korábbi (WHO, 1973) osztályozása kizárólag szövettan alapján történt. Fiatal korban leggyakoribb a csírasejtes vagy az angolszász szakirodalomban ún. germ-cell daganat, felnőttkor-

ban a hám eredetű vagy epiteliális tumrok a leggyakoribbak. A legkritkább forma a kötőszöveti vagy ivarléc eredetű, az angolszász területen sex-cord stromának nevezett daganat. Petefészekrák alatt tehát a hám eredetű, epiteliális, malignus tumorokat értjük. A legújabb WHO-klaszifikáció (2014) már tartalmazza az elmúlt évtizedek molekuláris genetikai kutatásának eredményeit is, amely szerint az összes petefészekrák kb. 70%-a high-grade szerózus típus, ezek kemoszenzitívek, nagyon gyorsan növekednek, a jelátviteli utak közül elsősorban a p53 érintett.⁴ A low-grade szerózus típus az összes eset kb. 5%-a, e daganat kemorezisztens, a jelátviteli utak közül a KRAS és BRAF érintett, gyakori az ösztrogén- és progeszteron-receptor overexpresszió. A legújabb osztályozásban a korábbi háromszintű gradinget (G1,2,3) kétszintű differenciáltsági klasszifikáció (low-grade, high-grade) váltotta fel.⁴ Az egyéb daganatok közül a második leggyakoribb az endometrioid típus (kb. 15–20%), amely gyakran endometriózis talaján alakul ki. Az endometriózis és az ovarium-karcinóma közötti összefüggés közel 100 éve ismert (Sampson 1925), ám ennek ellenére a pontos mechanizmus mai napig sem feltárt. Endometriózis esetén a petefészekrák kialakulásának kockázata 3–10-szer nagyobb. Endometrioid típusú daganat esetén kb. 40%-ban, világos sejtes daganat esetén pedig 80%-ban kimutatható endometriózis.

A petefészekrák legújabb stádiumbeosztása szintén 2014-ben változott, tükrözve a laparaszkopos műtétek számának emelkedésével, főleg fiatal nőknél gyakoribbá váló sebészeti „overstaginget” (I/C1 stádium), másrészt a petefészekrák terjedési útjainak jobb megismerését (1. táblázat). A petefészekrák a közvetlen, direkt terjedés mellett limfogén úton is terjedhet, a hematogén terjedés csak nagyon előrehaladott esetekre jellemző. A legfontosabb terjedési út a transzperitoneális vagy

01. TÁBLÁZAT

A petefészek-daganatok FIGO (2014) szerinti stádiumbeosztása

▶ I	A tumor a petefészekre korlátozódik
▶ IA	Az egyik petefészek tokon belül érintett
▶ IB	Mindkét petefészek tokon belül érintett
▶ IC	A tumor egyik vagy mindkét petefészeket érinti
▶ IC1	Sebészeti-arteficiális toksérülés
▶ IC2	A tokot már a műtét előtt áttörte a folyamat
▶ IC3	Aszcites vagy pozitív intraperitoneális citológia
▶ II	Egyik vagy mindkét petefészek érintett, kiterjed a kismencede egyéb képleteire
▶ IIA	A daganat ráterjed a méhre vagy a méhkürtökre
▶ IIB	Egyéb intraperitoneális kismencedei szervek érintettek
▶ III	Egyik vagy mindkét petefészek érintett, kismencedén túli peritoneális és/vagy retroperitoneális nyirokcsomókra terjed
▶ III/A1	Pozitív retroperitoneális nyirokcsomók (III/A1 [i] <10 mm III/A1 [ii] >10 mm)
▶ III/A2	Mikroszkópos extrapelvikus peritoneumáttét + pozitív nyirokcsomók
▶ III/B	Makroszkópos (<2 cm) extrapelvikus peritoneális áttét (máj/lép) és/vagy pozitív retroperitoneális nyirokcsomók (PIL, PAO)
▶ III/C	Makroszkópos (>2 cm) extrapelvikus peritoneális áttét (máj/lép) és/vagy pozitív retroperitoneális nyirokcsomók (PIL, PAO)
▶ IV	Távoli, a peritoneális úron túli áttét
▶ IV/A	Pleurális folyadék tumorsejtekkel
▶ IV/B	Távoli áttét (máj, tüdő, lép, inguin, pleurális vagy rekesz feletti nyirokcsomóáttét)

intraperitoneális disszemináció, amelynek következménye a carcinosis peritonei és az aszcitesz. Egyes esetekben a transzperitoneális terjedést megelőzi a retroperitoneális progresszió. A folyamatot leggyakrabban lokálisan előrehaladott, III/C stádiumban ismerjük fel.

TÜNETEK

Korai tünetek nincsenek, a betegek többsége bizonytalan hasi panaszokat, puffadást, hasi diszkomfort érzést panaszol. Gyakran a beteggel először találkozó orvos sem gondol a kórképre, a fenti panaszok hátterében inkább gasztrointesztinális folyamatot feltételeznek, ezért a betegek hosszú időt veszítenek a kivizsgálás során. Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy az ilyen pana-

szokkal jelentkező betegeknél gondoljunk petefészekrák lehetőségére és végezzünk CA-125-meghatározást. Ez egy glikoprotein, melyet 1983-ban írtak le, és előrehaladott petefészekrák esetén szintje általában jelentősen emelkedett (normálérték <35 IU/ml). Tekintettel arra, hogy a petefészekrák primer prevenciójára (a méhnyakrákkal ellentétben) jelenleg nincs lehetőség, és hatékony szűrővizsgálat sem elérhető, napjainkban az egyetlen lehetőség a (korai) invazív folyamat minél korábbi felismerése és minél gyorsabban elkezdett kezelése.

Ismernünk kell a genetikai és a reprodukciós kockázati faktorokat, hiszen ezek felhasználásával ma már lehetséges egyénre szabott kockázatbecslési modelleket alkalmazni.

GENETIKAI RIZIKÓFAKTOROK

A nem öröklődő, sporadikus petefészekrák kockázata 1,4%. Amennyiben egy elsőfokú rokon érintett, a relatív rizikó 3,5-szeres, tehát a kórkép kialakulásának kockázata 5%. A kismencedei női daganatok közül a petefészek és a méhtest rosszindulatú daganatainak ismertek öröklődő formái, amelyekkel kapcsolatos információk bővülése eredményezte azt, hogy az egyik legfontosabb nőgyógyászati onkológiai szervezet (SGO) 2015-ben ajánlást fogalmazott meg lapjában, a *Gynecologic Oncology*ban az öröklődő nőgyógyászati daganatokkal kapcsolatban.⁵ A közleményben szereplő egyik tanulmány alapján az összes petefészekrák kb. 24%-a volt öröklődő, amely hátterében a legfontosabb és leggyakoribb két tumorsuppresszor gén, a *BRCA1*- és *BRCA2*-mutációt hordozók öröklődő emlő- és petefészekrák szindrómája áll.⁶

Magyarországon Oláh E. és munkatársainak vizsgálatai alapján a petefészekrákok 11%-át okozzák ivarsejtekben kialakult *BRCA*-mutációk.³ A *BRCA1* és a *BRCA2* géneket 1994-ben és 1995-ben fedezték fel.⁵ Ezek nagy penetranciájú hajlamosító gének. A *BRCA1* gén a 17-es kromoszóma hosszú karján (17q21) található, és sok más génnel kölcsönhatásban részt vesz egyrészt a kettős szálú törések javításában, másrészt a sejtciklus ellenőrző pontjának aktiválásában, lehetővé téve a sejtosztódás előtti hibajavítást, harmadrészt fontos szerepe van a DNS-károsodásra adott sejtválasz aktiválásában.³ A *BRCA2* gén a 13-as kromoszóma hosszú karján (13q13) található, és a sejtek DNS-másolási hibáiból adódó kettős szálú hibák javításában vesz részt.³ A *BRCA1/2* tumorsuppresszor gének csírvonalas mutációi tehát az örökletes emlő- és petefészekrák szindrómára (Hereditær Breast Ovarian Cancer Syndroma; HBOCS) hajlamosítanak. A mutáció átörökítésének valószínűsége az utódnemzedékbe 50%.³ A magyarországi emlőrákos megbetegedések kb. 5–7%-a, a petefészekrákok kb.

11%-a lehet öröklött *BRCA1/2*-mutáció következménye.³

A szuppresszor gének működésvesztéssel járó mutációk révén vesznek részt a daganatképződésben.^{3,5} A sejtek szintjén a mutációt hordozó gén általában recesszív hatású, vagyis mindkét allél inaktívációja vagy csökkent működése szükséges a malignus fenotípus megjelenéséhez.^{3,5} A *BRCA1*-mutációt hordozók kockázata emlőrákra 65–85%, petefészek-, petevezető- vagy peritoneális rákra (Müller-cső daganatok) 40–46% 70 éves korig, *BRCA2*-mutáció hordozása esetén a rákkockázat emlőrákra 70 éves korig 45–85%, petefészek-, petevezető- vagy hashártyarákra 10–27%.^{3,5} Mind az emlőrákos, mind a petefészekrákos megbetegedések a *BRCA*-mutációt hordozóknál fiatalabb életkorban alakulnak ki, mint mutáció nélkül (*BRCA1*-mutációnál 43 év, *BRCA2*-mutációnál 47 év az átlagéletkor). Magyarországon 300 élveszületésre jut 1 *BRCA*-mutáció.³

A következő öröklődő nőgyógyászati rák szindróma a hereditær nonpolipózus kolorektális karcinóma (HNPCC) vagy Lynch-szindróma, amely a DNS-mismatch-repair gének (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*) mutációjának a következménye, és jelentősen fokozza a petefészek- és méhtrák kialakulásának a rizikóját.^{3,5} Lynch-szindróma esetén az ovarium-karcinóma kialakulásának kockázata 4–20% (*MLH1*), 7,5–24% (*MSH2*), illetve 0–13,5% (*MSH6*). A Lynch-szindrómás nők rizikója vastagbélrák kialakulására 25–50%, ami jelentősen nagyobb a sporadikus vastag- és végbélrákizikónál (5%).

A közelmúltban írtak le további három gént (*BRIP1*, *RAD51D*, *RAD51C*), amelyek hordozása esetén a petefészekrák kockázata 10–15% közötti.^{3,5}

REPRODUKCIÓS RIZIKÓFAKTOROK, TUMORMARKEREK

Meghatározásukban három nagy epidemiológiai populációs vizsgálat segített, amelyek lehetővé tették kockázatbecslő

modellek kidolgozását. Az első epidemiológiai tanulmány az ún. Rosner-modell, amelyben 2 298 068 premenopauzában lévő nőt követtek és közülük 472 nőnél diagnosztizáltak petefészekrákot.⁷ A tanulmányozott reprodukív rizikófaktorok közül a 30 éves kor alatti, legalább 5 éves hormonális fogamzásgátló alkalmazása a rizikót 37%-kal, a petevezetők lekötése 21%-kal csökkentette.⁷ Ugyanakkor a 45 éves korban bekövetkezett (korai) menopauza a relatív rizikót 62%-kal növelte az 55 éves korban jelentkező perimenopauzához képest.⁷

A Pfeiffer-kockázatbecslő modellben 50 év feletti nőknél vizsgálták az emlő-, endometrium- és petefészekrák reprodukív rizikófaktorait, különös tekintettel a lehetséges hormonális faktorokra.⁸ A Pfeiffer-vizsgálatban a nulliparitás és a 10 évnél hosszabb ideig alkalmazott hormonpótló kezelés bizonyult rizikófaktoroknak. A Rosner- és a Pfeiffer-tanulmányok amerikai vizsgálatok voltak, a harmadik fontos epidemiológiai tanulmány az ún. EPIC study európai vizsgálat, amely 2015-ben jelent meg.⁹

A fenti tanulmányok alapján a petefészekrák kialakulásában hormonális, reprodukív és genetikai tényezők szerepe egyaránt fontos, ugyanakkor a fenti kockázatbecslő algoritmusok egyike sem alkalmas szűrésre, de segítségükkel meghatározhatók a nagy kockázatú nők, akiket célszerűen és gyakrabban kell vizsgálni. A petefészekrák esetén jelenleg nem áll rendelkezésre hatékony szűrővizsgálat, és ezt a közelmúltban megjelent három nagy vizsgálat is alátámasztja. Az ún. PLCO study (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Randomized Controlled Trial), amelyet 2011-ben publikáltak a *JAMA*-ban, évente kombinálták a CA-125-mérés és az ultrahangvizsgálatot, és pozitív esetben műtétet végeztek.¹⁰ Problémát jelentett, hogy egyrészt a felfedezett petefészekrákok többsége is előrehaladott stádiumú volt, másrészt az álpozitív szűrővizsgálatok

miatt nagy számban történt felesleges műtéti beavatkozás, amelyekkel összefüggésben műtéti szövődmények jelentkeztek.¹⁰ A UKTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) vizsgálatban csak azoknál végeztek ultrahangvizsgálatot, ahol az évente mért CA-125 szintje emelkedést mutatott.¹¹ Ebben a vizsgálatban kevesebb felesleges műtetre került sor álopozitív szűrővizsgálat miatt, de a diagnosztizált petefészekrákok többsége ebben a vizsgálatban is disszeminált stádiumban került felismerésre.¹¹ A harmadik érdekes vizsgálat az ún. ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorythm) vizsgálat 2017-ben jelent meg.¹² A ROCA tanulmányban magas kockázatú nőknél történt 3 havonta CA-125-meghatározás, és a negyedévente elvégzett tumormarker-vizsgálattal már korai stádiumban tudták diagnosztizálni a petefészekrákot.¹²

MILYEN EGYÉB TUMORMARKER ÁLL RENDELKEZÉSRE A CA-125 MELLETT?

Az ezredforduló óta hatalmas erőfeszítések történtek olyan tumormarkerek keresésére, amelyekkel szűrhető vagy korai állapotban felismerhető a petefészekrák. 1999-ben írták le a HE-4 (Human Epididymis Secretory Protein 4) génjének overexpresszióját és 2003-ban publikálták az első vizsgálatok eredményét petefészekrákban.¹³ A CA-125 és a HE-4 kombinálásával az ún. ROMA-score (Risk of Ovarian Malignancy) segíthet a bizonytalan adnexfolyamatok preoperatív dignitásának elbírálásában.¹³ A HE-4-gyel és a ROMA-val kapcsolatos tanulmányok alapján úgy tűnik, hogy a HE-4 és a ROMA az esetek egy részében segíthet az emelkedett CA-125-értékekkel járó adnexelváltozások preoperatív dignitásának eldöntésében.¹⁴ Súlyos endometriózisban a CA-125-érték gyakran emelkedett, ugyanakkor a HE-4 az esetek jelentős részében ilyenkor normális tartományban van. A HE-4 további elő-

nye, hogy normális CA-125-értékkel járó nonszerózus (mucinózus, endometrioid, világos sejtes) petefészekrákban szintje gyakrabban emelkedett, mint a CA-125.¹⁴ Az FDA 2009-ben fogadta el az OVA-1-et, amely 5 különböző markerből áll (CA-125, béta-mikroglobulin, apolipoprotein A1, prealbumin, transferrin). Az OVA-1 egy kockázatbecslő algoritmus, amely pre- és posztmenopauzális nőknél különböző értékek felett jelent emelkedett rizikót. A legújabb ígéretes irány a PapGene Inc. fejlesztése, amely az alsó genitális traktusból levett, de a petefészekből származó tumorsejtek kimutatásával villantja fel az esetleges szűrővizsgálat lehetőségét. Szintén ígéretes eljárás a petefészekráksejtek vérből történő szeparálása folyadékbiopszia révén.

KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK

Adnexfolyamatok esetén az első képalkotó eljárás az ultrahangvizsgálat, amely gyakorlott kézben nagyon szenzitív és specifikus eljárás. Az ultrahangvizsgálat során a petefészek-elváltozások dignitásának megítélésére különböző kockázatbecslő algoritmusok alkalmazhatók. Az ultrahangmorfológiai jelek közül a szolid rész jelenléte, különös tekintettel a papilláris léziókra, a kóros érszerkezet, az egyenetlen falvastagság utalhat malignitásra. Leuvenben (Belgium) 1999-ben alapították az IOTA-t (International Ovarian Tumor Analysis), amely szervezet a petefészek-daganatok diagnosztizálásával és kezelésével foglalkozó radiológusok, nőgyógyászok és onkológusok nemzetközi szervezete.¹⁵ Az IOTA rendszeresen szervez vizsgálatokat és kongresszusokat, valamint kidolgozott egy olyan validált matematikai ADNEX-modellt, amely magas prediktivitással képes a malignus petefészek-folyamatok preoperatív diagnózisára.¹⁵ Az egyéb képalkotó vizsgálatok közül a CT-vizsgálat nagyon hasznos az aszcitesz és a retroperitoneális limfadenopátia, valamint a peritoneális

karcinózis felismerésében. Sajnos ezek az eltérések szintén előrehaladott folyamatok jellemzői. Kérdéses esetben az MR-vizsgálat is hasznos kiegészítő módszer, különösen a szerven belüli lágyrészelváltozások differenciáldiagnosztikájában.

Hogyan lehet a magas reprodukciós és genetikai kockázatú nőket céltzottan ellenőrizni?

PREVENTÍV ONKOLÓGIA

A reprodukciós tervek lezárása után ezen csoportban indokolt a profilaktikus kockázatcsökkentő műtét (risk-reducing surgery, RRS), amely minimál-invazív technikával (laparoszκόpia) elvégzett kétoldali méhfüggelék-eltávolítást jelent. Két fontos szempontról kell ilyen esetben a beteggel konzultálni. Az egyik, hogy a petefészek és petevezetők eltávolítása után is marad kb. 5% rákkockázat Müller-cső eredetű tumorra (primer peritoneális karcinóma), ezért ezeket a nőket a műtét után is tovább kell ellenőrizni (CA-125, ultrahang). A másik szempont, hogy a BRCA-pozitív nőknél emelkedik a méhből kiinduló ún. papilláris szerózus méhtrák (angolszász irodalomban UPSC) kialakulásának a kockázata, azaz a megelőző műtét során mérlegelni kell a méhfüggelék mellett a méh eltávolítását is. Örökölhető petefészekrák esetén elvégzett megelőző műtét során a nagy nőgyógyászati onkológiai centrumokban világszerte nagyon eltérő a méheltávolítások aránya.

Azokat a nagy kockázatú nőket, akik még szülni kívánnak vagy nem szeretnék a megelőző műtétet, a ROCA-vizsgálat adatai alapján 3 havonta elvégzett CA-125-vizsgálattal indokolt ellenőrizni 35 éves életkor felett. Emelkedő értékek esetén az IOTA-irányelveknek megfelelően elvégzett ultrahangvizsgálattal lehet kiemelni azokat a betegeket, akiknél műtét elvégzése indokolt, lehetőség szerint nőgyógyászati onkológiai centrumban. Megfontolandó, hogy a Rosner-vizsgálat alapján

a tubasterilizáció a Müller-cső daganatok kockázatát kb. ötödével csökkenti, és ezt a szempontot is érdemes a fogamzásgátlási lehetőségekről érdeklődő nőkkel ismertetni döntésük előtt.



Levelezési cím:

drdemeter@healthguardhungary.com



Irodalom:

- Brett MR, et al. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol & Med* 2017;14(1):9–32
- Medeiros F, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30(2):230–236
- Oláh E, et al. A rosszindulatú daganatok etiológiája. In *Az onkológia alapjai*. (Szerk: Kásler Miklós). *Medicina* 2018, 39–48
- Kurman RJ, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2014
- Lancaster JM, et al. Society of Gynecologic Oncology Statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2015;136:3–7
- Walsh T, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tuboperitoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011;108(44):18032–37
- Rosner BA, et al. Mathematical models of ovarian cancer incidence. *Epidemiology* 2005;4:508–515
- Pfeiffer, et al. Risk prediction for breast, endometrial, and ovarian cancer in white women 50 years or older. Derivation and validation from population-based cohort studies. *PLOS Medicine* 2013;10(7):1371–1492
- Li K, et al. An epidemiologic risk prediction model for ovarian cancer in Europe. An EPIC-study. *British J of Cancer* 2015;112(7):1257–65
- Buyss SS, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305(22):2295–2303
- Jacobs IL, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK. Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening: a randomized controlled trial. *Lancet* 2016;387:945–956
- Skates SJ, et al. Early detection of ovarian cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with frequent CA-125 testing in women at increased familial risk-combined results from two screening trials. *Clin. Cancer Research* 2017;23(14):3628–3637
- Hellström I, et al. The HE-4 protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Research* 2003;63:3695–3700
- Ferraro, et al. Serum human epididymis protein-4 vs. carbohydrate antigen-125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *Clin Pathol* 2013;66:273–281
- Froyman W, et al. Validation of the performance of International Tumor Analysis (IOTA). Methods in the diagnosis of early stage ovarian cancer in a non-screening population. *Diagnostics* 2017;7(2) 32-40, 2017



**CONVENTION
BUDAPEST KFT.**

TOVÁBBI RENDEZVÉNYEK, INFORMÁCIÓK ÉS ONLINE REGISZTRÁCIÓ:
WWW.CONVENTION.HU



MAGYAR STI TÁRSASÁG XXIII. NAGYGYŰLÉSE
XII. Venerológiai Továbbképző tanfolyama

Budapest, Hotel Hungária City Center | **2018. október 25-27.**

KEDVEZMÉNYES REGISZTRÁCIÓ: 2018. SZEPTEMBER 25.



BUDAPEST PROCTOLOGY MEETING
How we do it?

Radisson Blue Béke Hotel, Budapest | **2018. november 23-24.**

KEDVEZMÉNYES REGISZTRÁCIÓ: 2018. OKTÓBER 30.

AZ ONLINE REGISZTRÁCIÓS HATÁRIDŐ LEJÁRATA UTÁN HELYSZÍNI REGISZTRÁCIÓRA BIZTOSÍTUNK LEHETŐSÉGET!

1043 Budapest, Besnyői utca 13. 1. em., | Telefon: +36 1 299-0184 | Fax: +36 1 299-0187
www.convention.hu | E-mail: convention@convention.hu

