

A petefészekrák kezelése

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának (MNOT) ajánlása

Az ESMO és ESMO-ESGO ajánlások felhasználásával

NOVÁK ZOLTÁN¹, BAGAMÉRI ANDREA¹, MÁTÉ SZABOLCS^{3,4}, VERECZKEY ILDIKÓ², TÓTH ERIKA², TÓTH ICÓ⁴, PAPP SZILÁRD⁵, KRASZNAI ZOÁRD⁶

Országos Onkológiai Intézet, ¹Nőgyógyászati Osztály, ²Daganatpatológiai Központ, ³Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, ⁴Mályavirág Alapítvány, Dunaharaszti, ⁵Pécsi Egyetem ÁOK, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Pécs, ⁶Debreceni Egyetem ÁOK, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Novák Zoltán PhD, Országos Onkológiai Intézet,
Nőgyógyászati Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9.,
e-mail: novak.zoltan@oncol.hu, tel.: +36-20-942-2884

Közlésre érkezett:

2022. augusztus 17.

Elfogadva:

2022. augusztus 25.

Hazánkban nincs aktualizált petefészekrák-kezelési irányelv, miközben ez a betegség a legnagyobb halálozásért felelő nőgyógyászati daganat. A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága egy szakértői munkacsoportot bízott meg azzal, hogy ajánlást készítsen a petefészekrákok kezelésével kapcsolatban. A multidiszciplináris munkacsoport 2022 első felében dolgozott együtt azon, hogy elkészüljön ez az ajánlás; ehhez elsősorban az európai két szakmai társaság, az Európai Nőgyógyász Onkológus Társaság (ESGO) és az Európai Klinikai Onkológiai Társaság (ESMO) ajánlásait aktualizálta és próbálta a hazai körülményekhez adaptálni. Az alábbiakban olvasható dolgozat a korai stádiumú, előrehaladott stádiumú és kiújult petefészekrák sebészi és gyógyszeres kezelésének ajánlásait tartalmazza, és kitér a patológiai diagnózis alapjaira is. *Magy Onkol* 66:223-238, 2022

Kulcsszavak: petefészekrák, sebészet, kemoterápia, irányelv, patológia

In Hungary, there is no actual ovarian cancer guideline, despite this disease being the most lethal gynaecologic cancer. An expert panel was created by the Hungarian Society of Gynaecologic Oncologists to prepare a recommendation for the treatment of ovarian cancer patients. This multidisciplinary expert group worked together during the first trimester of 2022 using the guidelines and recommendations of the European Society of Gynaecologic Oncologists (ESGO) and the European Society for Medical Oncology (ESMO) and created the updated recommendations. This paper presents the recommended surgical and medical treatment of early, advanced stage and recurrent ovarian cancer.

*Novák Z, Bagaméri A, Máté S, Vereczkey I, Tóth E, Papp S, Krasznai Z. The treatment of ovarian cancer. Recommendation of the Hungarian Society of Gynaecologic Oncologists. *Magy Onkol* 66:223-238, 2022*

Keywords: ovarian cancer, surgery, chemotherapy, guideline, pathology

BEVEZETÉS

A petefészekrák a legmagasabb mortalitással járó nőgyógyászati daganatos megbetegedés. Hazánkban a rákregiszter adata szerint 2019-ben 1385 eset fordult elő. Sajnos még mindig többségében előrehaladott stádiumban kerül sor a felismerésére, részben ez az oka a rossz prognózisnak és a magas halálozásnak. Tekintettel arra, hogy az elmúlt években jelentős előrelépés következett be a petefészekrák diagnosztikájában és kezelésében, szükségessé vált egy aktuális ajánlás elkészítése, melyet a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának (MNOT) vezetése által felkért szakértői csapat állított össze. A patológiai diagnosztika, különösen a molekuláris vizsgálatok olyan megkerülhetetlen elemévé váltak a petefészekrák gyógyításának, hogy szükséges volt külön fejezetet szentelni ennek. Az MNOT által felkért multidiszciplináris munkacsoport 2022 első felében dolgozott együtt azon, hogy elkészüljön ez az ajánlás; ehhez elsősorban az európai két szakmai társaság, az ESGO és ESMO aktuális ajánlásait aktualizáltuk és próbáltuk a hazai körülményekhez adaptálni (1, 2). Bizonyos kérdésekben az amerikai NCCN-irányelv aktuális ajánlásait vettük figyelembe (3).

OVÁRIUM-, PETEVEZETŐ- ÉS PRIMER PERITONEÁLIS RÁKOK PATOLÓGIAI FELDOLGOZÁSÁNAK, DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ALAPJAI

1. Klinikai adatok

- 1.1. Megelőző kezelés, beavatkozás
- 1.2. Örökletes szindróma

2. Pontos szövettani klasszifikáció a WHO 5. kiadásának megfelelően

3. Korai stádiumú ováriumtumorok esetén vékonytű-aspirációs citológiai vizsgálat, illetve vastagtű-biopsziás mintavétel ellenjavallt

4. Előrehaladott betegség esetén vékonytű-biopsziás vagy core-biopsziás vizsgálat szükséges lehet a terápia tervezéséhez

Rövidítések:

BOT: borderline ováriumtumor, **EOC:** epiteliális ováriumkarcinóma (epithelial ovarian cancer), **FSA:** fagyasztott metszet elemzése (frozen section analysis), **FSS:** termékenységet megtartó műtét (fertility-sparing surgery), **HRD:** homológ rekombinációs deficiencia, **IDS:** köztes sejtsökkentő műtét (intervallum debulking surgery), **mbOT:** mucinózus borderline ováriumtumor, **NACT:** neoadjuváns kemoterápia (neoadjuvant chemotherapy), **OS:** teljes túlélés (overall survival), **PARP:** poli(ADP-ribóz) polimeráz, **PEOC:** platinakezelésre alkalmas petefészekrák (platinum-eligible ovarian cancer), **PFS:** progressziómentes túlélés (progression-free survival), **PLD:** pegilált liposzomális doxorubicin, **PNEOC:** platinakezelésre nem alkalmas petefészekrák (platinum-non-eligible ovarian cancer), **sBOT:** szerózus borderline ováriumtumor, **STIC:** szerózus tubáris intraepiteliális karcinóma, **UDS:** elsődleges sejtsökkentő műtét (upfront debulking surgery)

5. A szövettani lelet minimumkövetelményei

- 5.1. Makroszkópia
 - 5.1.1. Műtött szervek, műtéti típus
 - 5.1.2. Méret
 - 5.1.3. Felszín leírása
 - 5.1.4. Petevezető leírása: indítás
 - 5.1.5. Metszlap
 - 5.1.5.1. Ciszták belfelszíne
 - 5.1.5.2. Bennék leírása
 - 5.1.6. Reziduális ováriumállomány
 - 5.1.7. Cseplesz
 - 5.1.7.1. Áttét mérete
 - 5.1.8. Nyirokcsomók
 - 5.1.9. Egyéb
- 5.2. Mikroszkópia
 - 5.2.1. Tumor kiindulási helye (lásd 1. táblázat)
 - 5.2.2. Tumor mérete
 - 5.2.3. Érintett szervek
 - 5.2.4. Ovárium, petevezető felszíni érintettsége
 - 5.2.5. Szövettani típus, grade (4)
 - 5.2.5.1. Low-grade és borderline tumorok elkülönítése ajánlott két független, egybehangzó vélemény alapján
 - 5.2.5.2. Szinkron endometrium- és petefészekdaganatok meghatározása (4) (2. táblázat)
 - 5.2.6. Pontos szövettani tipizáláshoz alkalmazott immunhisztokémiai algoritmus (3. táblázat)
 - 5.2.7. Cseplesz, peritoneum
 - 5.2.7.1. Áttét mérete
 - 5.2.8. Előzetes kezelés hatása (chemotherapy response score) (4. táblázat)
 - 5.2.9. Eltávolított nyirokcsomók száma, lokalizációja, legnagyobb áttét mérete
 - 5.2.10. Stádium

1. TÁBLÁZAT. Tumor kiindulási helyének meghatározása (WHO, 5. kiadás)

Kiindulás	Diagnosztikus kritériumok
Tuba	STIC/tuba vagy egy része elválaszthatatlan a tumortól
Petefészek	Nincs STIC/tubák elválaszthatók a petefészektumortól
Peritoneum	Tubák, petefészekké épek
Tubeovariális	Tubák, petefészekké nincsenek teljesen feldolgozva: biopszia, megelőző műtét, kemoterápia után

2. TÁBLÁZAT. Szinkron endometrium- és petefészekdaganatok meghatározása

Az egyidejűleg észlelt endometriumkarcinóma és endometrioid petefészek-karcinóma általában klonális folyamat, de a kedvező prognózis miatt bizonyos esetekben érdemes szinkron tumornak tartani: ha mind a két lokalizációban jól differenciált karcinóma van, a miometriuminvázió kevesebb mint 50%, egyéb propagáció nincs, és nincs érinvázió sem (1).

3. TÁBLÁZAT. Pontos szövettani tipizáláshoz alkalmazott immunhisztokémiai algoritmus

Típus	Immunhisztokémia	Molekuláris vizsgálat
High-grade szerózus karcinóma	PAX8, WT1, p53, ER, PR	<i>BRCA</i> , kiterjesztett HR-panel
Low-grade szerózus karcinóma	WT1, p53, ER, PR	<i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>NRAS</i>
Mucinózus karcinóma (tumor)	CK7, CK20, CDX2 (SATB2, CDH17), PAX8, ER, MMR	<i>KRAS</i>
Endometrioid karcinóma	CK7, CK20, CDX2, PAX8, WT1, ER, PR, p53, MMR (CD10, SATB2, CDX2, p63 – morulaképzés) szinkron endometriumtumor, endometriumkarcinóma-áttét kizárása klinikailag	<i>POLE</i> -mutáció, <i>OCAv3</i>
Szeromucinózus karcinóma	CK7, CK20, CDX2, PAX8, WT1, ER, PR	<i>POLE</i> -mutáció, <i>OCAv3</i>
Világossejtes karcinóma	PAX8, ER, WT1, p53, HNF1B, AMACR, napszin A, MMR endometrium eredet kizárása klinikailag	<i>POLE</i> -mutáció, <i>OCAv3</i>
Brenner-tumor	GATA3, p63, uroplakin, CK7, CK20 malignusnál uroteliális eredet kizárása klinikailag	
Karcinoszarkóma	p53, komponensektől függ endometrium eredet kizárása klinikailag	<i>BRCA</i>
Differenciálatlan karcinóma	kizárásos: PAX8, CK8/18 áttéti eredet kizárása	

4. TÁBLÁZAT. Előzetes kezelés hatása**Kemoterápiás válasz értékelése (chemotherapy response score):**

1. nincs vagy minimális regresszió van,
2. egyértelmű regresszió, de nagyobb mint 2 mm-es maradvány,
3. teljes vagy csaknem teljes regresszió, kisebb 2 mm-nél a reziduum.

6. Molekuláris patológiai vizsgálat**6.1. Általános megfontolások**

- 6.1.1. A molekuláris patológiai vizsgálat sikerének alapfeltétele a megfelelő preanalitika. A szövettani mintákat lehetőség szerint a műtétet követően azonnal el kell juttatni a patológiai laboratóriumba, ahol megfelelő előkészítés után azonnal el kell kezdeni a fixálást 10%-os pufferolt neutrális formalinban, maximum 24–48 órán át
- 6.1.2. Molekuláris patológiai vizsgálatra javasolt a beteg legutóbbi mintájának használata
- 6.1.3. A mintavétel és a patológiai feldolgozás során mindig figyelembe kell venni a molekuláris patológiai vizsgálat anyagigényét. Az alkalmazott paneleknek megfelelő méretű és tumorsejttartalmú mintára van szükség

6.2. High-grade epiteliális ováriumtumorok esetén a diagnózis időpontjában up-front szomatikus vagy csírasejtes *BRCA1-2* teszt javasolt, *BRCA1-2* negatív betegség esetén LOH (loss of heterozygosity) és/vagy homológ rekombinációs deficiencia (HRD) meghatározása megfontolandó [3]

6.3. Relabáló betegség, terápiarezisztencia, ritka szövettani típus esetén az előzetes molekuláris vizsgálá-

latok függvényében megfontolandó a komprehenzív genomikai vizsgálat. *BRCA1-2* mutáció, LOH, TMB, mikroszatellita-instabilitás vizsgálata mellett egyéb ritka prediktív jellegű mutációk nagyobb génpanellekkel (500-600 gén) történő vizsgálata [3]

KORAI STÁDIUMÚ ÉS BORDERLINE TUMOROK**Korai stádiumú és borderline tumorok ellátása**

Ajánlás 1.1: A laparotómia a standard sebészi megközelítés a korai stádiumú petefészekrákban szenvedő betegek kezelésére és stádiummeghatározására.

A korai stádiumú petefészekrák standard műtéti megoldása mindkét petefészek eltávolítása és az intraoperatív staging. Áttétek (implant) felismerése érdekében alaposan át kell tekinteni a hasüreget és a teljes peritoneális felszínt. A stádium megállapításához szükséges továbbá a hasüri mosófolyadék mintavétele, a peritoneális biopszia (kismencedei hashártya, bal és jobb parakolikus árok, rekeszi felszín) [4–6] és a cseplesz eltávolítása.

Malignitásra gyanús petefészekszövetből készített fagyasztott metszet elemzésének (FSA) lehetőségét biztosítani kell a műtét során, és a mintát nőgyógyászati patológiában jártas szakembernek kell vizsgálnia. Az eljárásra ugyanakkor csak abban az esetben van szükség, ha az eredmény a sebészi stratégiát módosíthatja (pl. limfadenektómia vagy radikális műtét). Az FSA eredménye kevésbé megbízható borderline daganatok és mucinózus tumorok, vagy nagy méretű (>8–10 cm) petefészek-eltávolítások esetén [5].

A műtéti beavatkozás lehetőség szerint onkológiai centrumban történjen, de minimumfeltétel a képzett nőgyógyászati daganatsebész.

Ajánlás 1.2: Ismételt stádiummeghatározás céljából minimálisan invazív műtéti beavatkozás is végezhető.

Minimálinvazív sebészi megközelítés esetén a tumor sérülésének kockázata megnőhet [6], ami módosíthatja a FIGO-stádiumot, és negatívan befolyásolhatja a prognózist [7]. Amennyiben nem egyértelmű a petefészek-elváltozás malignitása és adottak a tárgyi és személyi feltételek, laparoszkópia válogatott esetekben megfontolandó. A minimálinvazív megközelítés az ismételt stádiummeghatározás céljából végzett műtét esetén is szóba jön, ha az eredeti petefészekrák korábban már eltávolításra került.

Ajánlás 1.3: A műtét típusától függetlenül a sebészeti beavatkozás során el kell kerülni a daganat megrepedését, mely a daganatsejtek szóródását okozhatja.

Ajánlás 1.4: Kötelező az ismételt peritoneális stádiummeghatározás akkor is, ha nem változtat az adjuváns kemoterápia javallatán.

Ajánlás 1.5: Meg kell fontolni az ismételt peritoneális stádiummeghatározást azokban az esetekben, amikor a daganat felfedezése véletlenül történt, és valószínűleg izolált STIC (szerózus tubáris intraepiteliális karcinóma) elváltozásról van szó.

Ajánlás 1.6: Korai stádiumú epiteliális ováriumkarcinóma (EOC) esetén a szokványos sebészi stádiummegállapítás magában foglalja a szisztémás nyirokcsomók kimetszését a kismedencei és az aorta körüli régiókban, a bal vesevéna magasságáig.

A nyirokcsomóstátusz meghatározása a műtét része a korai stádiumú petefészekrák esetén. I. stádiumú petefészekrák nodális stádiummeghatározása során el kell távolítani a kismedencei és az aorta körüli nyirokcsomókat a bal vesevéna magasságáig [az alkalmazott sebészeti módszertől függetlenül] [8, 9]. 10–15%-ban fordul elő nyirokcsomó-érintettség [8]. Ugyanakkor bizonyos szövettani altípusoknál a nyirokcsomó-metasztázisok előfordulási aránya alacsony (pl. mucinózus karcinóma, vagy LGSC – low-grade szerózus karcinóma), ezekben az esetekben a limfadenektómia javallata megkérdőjelezhető [10].

Ajánlás 1.7: Az ismételt stádiummeghatározás céljából végzett nyirokcsomó-kimetszés elkerülhető, ha a nodális státusz ismerete nem változtat a beteg kezelésén.

Termékenység megőrzése borderline tumorok és karcinómák esetén

Ajánlás 2.1: A fogamzóképeséget megőrző műtétek (FSS, fertility-sparing surgery) lehetősége biztonságosan felajánlható minden IA és IC1 stádiumú, low-grade petefészekrákos betegnek. Az FSS alapja az egyoldali petevezető- és petefészek-eltávolítás és a teljes műtéti staging. Az FSS biztonságosnak tűnik a low-grade, IA stádiumú betegek számára szerózus, endometrioid és mucinózus altípusok esetén [11].

Az IC stádiumú betegek esetén az FSS alkalmazási lehetőségeit a jelenleg érvényes, 2014-es FIGO-stádiumbeosztási

rendszer használatával kell meghatározni [12]. Az FSS IC1 tumorok esetén is elvégezhető.

A kiújulási arány magasabb az IC2, IC3 stádiumban, grade 3 esetén, emiatt ezekben az esetekben különösen fontos a páciens kellő felvilágosítása [12].

Ajánlás 2.2: FSS nem végezhető FIGO I-nél magasabb stádiumú invazív EOC esetén.

II. és III. stádiumú betegség esetén az FSS nem ajánlott a magas kiújulási ráta miatt [11].

Adjuváns kemoterápia alkalmazása

I. stádiumú karcinómák esetén

Ajánlás 3.1: Adjuváns kemoterápiát kell felajánlani a korai stádiumú (I-IIA) petefészekrákos betegeknek – ez alól kivételt képeznek az alább felsorolt, teljes stádiummeghatározáson átesett daganatok:

- Low-grade szerózus IA stádium
- G1 és G2 endometrioid IA stádium
- G1 és G2 mucinózus IA stádium (expanzív)

Ajánlás 3.2: Adjuváns kemoterápia nem javasolt a véletlenül felfedezett, izolált STIC elváltozások kezelésére.

Ajánlás 3.3: Az adjuváns kemoterápia előnyös hatása bizonytalan az alábbi daganatokban szenvedő betegeknél, ezért az ilyen esetekben mindig egyénre szabottan, az adott beteget figyelembe véve kell a döntést meghozni:

- Világossejtes karcinóma IA és IB/IC1 stádium
- G1 és G2 endometrioid IB/IC stádium
- Low-grade szerózus IB/IC stádium
- G1 és G2 mucinózus IC stádium (expanzív)
- Mucinózus IA stádium (infiltratív jelleg)

Adjuváns kemoterápia nem szükséges alacsony kockázatú tumorok esetén [13]: IA, IB stádium, G1 vagy G2 (szerózus, endometrioid, nem infiltratív mucinózus).

Adjuváns kemoterápia mérlegelendő: világossejtes karcinóma IA-IC1 stádium, G1 és G2 endometrioid IB/IC stádium, G1 szerózus IB/IC stádium, G1 és G2 mucinózus IC stádium (expanzív), infiltratív mucinózus IA stádium [10].

Adjuváns kemoterápia javasolt magas kockázatú tumorok esetén (ICON1 vizsgálat, 13): IA-IC stádium G3. Egyértelműen igazolódott, hogy a műtétet követő adjuváns platinaalapú kemoterápia jelentősen meghosszabbítja a hosszú távú teljes (OS) és progressziómentes (PFS) túlélést a korai stádiumú karcinómák esetén.

Az 5. táblázatban látható a különböző szövettani típusok esetén javasolt adjuváns kezelés összefoglalva.

Ajánlás 3.4: A korai stádiumú, adjuváns kemoterápiát igénylő betegek esetén az alábbi kezeléseket javasoltak:

- karboplatin önmagában,
- karboplatin/paklitaxel kombináció [13, 14].

Ajánlás 3.5: Az önmagában alkalmazott karboplatinkezelésben részesülő betegeknél 6 ciklus adása javasolt.

Ajánlás 3.6: Kombinált karboplatin- és paklitaxelkezelés esetén legalább 3 ciklus javasolt, kivéve a magas

5. TÁBLÁZAT. Adjuváns kemoterápia a korai stádiumú petefészekrákban szenvedő betegek számára (I-IIA stádium), különböző szövettani típusok esetén

Szerózus adenokarcinóma		
Stádium	Low-grade	High-grade
IA	obszerváció	adjuváns kemoterápia
IB/IC1/IC2/IC3	adjuváns kemoterápia opcionális	adjuváns kemoterápia
IIA	adjuváns kemoterápia	

Mucinózus adenokarcinóma		
Stádium	Expanzív G1-G2	Infiltratív
IA	obszerváció	adjuváns kemoterápia opcionális
IB/IC1/IC2/IC3	adjuváns kemoterápia opcionális	adjuváns kemoterápia
IIA	adjuváns kemoterápia	

Világossejtes adenokarcinóma

Stádium	Terápia
IA/IB/IC1	adjuváns kemoterápia opcionális
IC2/IC 3/IIA	adjuváns kemoterápia

Endometrioid adenokarcinóma		
Stádium	G1-G2	G3
IA	obszerváció	adjuváns kemoterápia
IB/IC1/IC2/IC3	adjuváns kemoterápia opcionális	adjuváns kemoterápia
IIA	adjuváns kemoterápia	

Opcionális adjuváns kemoterápia esetén nem javasolt kemoterápia, ha a beteg teljes műtéti stádiummeghatározáson esett át

malignitású szerózus alcsoportot, illetve az IC stádiumot (bármely szövettani típusnál), melyeknél 6 ciklus javasolt (15).

Nem szerózus és szerózus borderline ováriumtumork (BOT) kezelése

Ajánlás 4.1: Fiatal BOT-betegeknél a szokványos megközelítés a méh és legalább az egyik petefészek részleges megtartása. Mivel az invazív kiújulások kockázata nagyon alacsony (0,5%), fiatal BOT-betegek esetén a termékenységet megtartó műtét (FSS) az ajánlott kezelés (16), mely a méh és legalább az egyik petefészek részleges konzerválását jelenti.

Menopauzában lévő betegeknél kétoldali petevezeték- és petefészek-eltávolítás a standard terápia, méheltávolítással vagy anélkül.

Ajánlás 4.2: Egyoldali petevezeték- és petefészek-eltávolítás ajánlott mucinózus borderline tumoros (mBOT) betegeknél a cisztekтомиát követő invazív kiújulás kockázatának csökkentése érdekében.

Vitatott, hogy befolyásolhatja-e a szövettani altípus (mBOT vagy sBOT) a műtéti kezelést (17). Az mBOT-betegeknél kevésbé gyakori a visszaesés, mint szerózus megbetegedés esetén, azonban az invazív kiújulás kockázata magasabb az mBOT-eseteknél (18). Mivel a legtöbb mBOT egyoldali, egyoldali petevezeték- és petefészek-eltávolítás ajánlott az invazív kiújulás lehetséges kockázatának csökkentése érdekében (18).

Ajánlás 4.3: A fogamzóképeség megőrzése érdekében a cisztektomia elfogadható kezelésnek tekinthető szerózus borderline tumoros (sBOT) betegek kezelésénél.

A szerózus megbetegedés esetében az esetek 15–25%-ában kétoldali tumor, 15–40%-ában pedig hashártyai terjedés figyelhető meg, ugyanakkor az invazív ovariális kiújulás kockázata nagyon alacsony I. stádiumú szerózus megbetegedés esetén (18). Emiatt ajánlott az egészséges petefészek (és a tüszők) maximális térfogatának megőrzése a fertilitási eredmények javítása érdekében.

Extraovariális áttétet adó szerózus borderline tumorok kezelése

Ajánlás 5.1: sBOT esetén peritoneális stádiummeghatározó műtét javasolt.

A borderline petefészek-daganatok megfelelő stádiummeghatározása magában foglalja a hashártya gondos áttekintését és a hashártya-biopsziát a predilekciós helyekről (17).

Ajánlás 5.2: Az ismételt stádiummeghatározás előnye nem egyértelmű, de meg kell fontolni az alábbi betegeknél:

- sBOT mikropapilláris mintázattal,
- sBOT a hasüreg nem teljes előzetes áttekintésével.

A morbiditás figyelembevételével az ismételt sebészi stádiummeghatározást csak bizonyos esetekben érdemes fontolóra venni: 1) a betegnél magasabb az extraovariális mikroszkópos áttétek (implant) kockázata (szerózus daganat mikropapilláris mintázattal), vagy 2) az első műtét során nem sikerült teljes mértékben áttekinteni a hasüregi és kismendecei hashártyát.

Ajánlás 5.3: BOT esetén nincs szerepe a féregnyúlvány eltávolításának.

Az appendektómia stádiummeghatározás szempontjából nem javasolt még a mucinózus altípus esetén sem (19).

Ajánlás 5.4: Minden hashártyán lévő áttétet (implant) el kell távolítani, mivel a hashártyán visszamaradó reziduális betegség prognosztikai tényezőnek tekinthető (20).

Ajánlás 5.5: Nincs igazolt előnye a szisztémás nyirokcsomó-eltávolításnak II/III. stádiumú sBOT esetén (20).

Ajánlás 5.6: FSS alkalmazása szóba jöhet II. vagy III. stádiumú sBOT-betegek esetén is. A kisszámú eset alapján úgy tűnik, hogy invazív áttétes esetekben FSS alkalmazása kockázatos.

Ajánlás 5.7: Nem ajánlott szisztémás adjuváns terápia noninvazív áttétes sBOT elsődleges kezeléseként.

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján nem várható előnyös hatás, ha az előzetes műtétet adjuváns kezeléssel egészítik ki nem invazív implantátummal rendelkező sBOT-betegeknél. BOT-esetek metaanalízise során arra a következtetésre jutottak, hogy nincs olyan bizonyíték, amely bármely konkrét adjuváns kezeléstípus alkalmazását támogatná [21].

ELŐREHALADOTT STÁDIUMÚ BETEGSÉG (FIGO ST. III-IV)

Előrehaladott sádiumú petefészekrák műtéti kezelése

Előrehaladott EOC esetén az összes látható daganat teljes eltávolítása bizonyult az egyetlen és legfontosabb független prognosztikai tényezőnek [22]. A műtétet megelőzően a beteg és a betegség kiterjedésének gondos értékelése nélkülözhetetlen a terápiás terv meghatározásához [23]. Amennyiben a preoperatív stádiummeghatározás alapján valószínűsíthető, hogy minden látható daganatelem eltávolítható, és a sebészi beavatkozás morbiditása is elfogadható, a javasolt kezelési mód (standard of care) az elsődleges tumorsejtcsökkentő műtét (UDS, upfront debulking surgery), melyet karboplatin/paklitaxel terápia követ [24]. Az EORTC55971 [25] és a CHORUS [26] vizsgálat kimutatta, hogy a IIIC és IV. stádiumú megbetegedésben alkalmazott neoadjuváns kemoterápia (NACT) és köztes (intervallum) sejtcsökkentő műtét esetén hasonló PFS és OS érhető el, mint UDS alkalmazása során. A műtét utáni reziduális tumormennyiség alapján megkülönböztetünk komplett citoredukciót (minden látható daganat eltávolításra került), optimális citoredukciót (a visszamaradt reziduális tumorok mérete nem nagyobb 1 cm-nél) és szuboptimális citoredukciót (10 mm-nél nagyobb méretű reziduális daganat jelenléte). Egyértelműen kijelenthető, hogy a sebészi kezelés célja a komplett citoredukció makroszkóposan tumormentes posztoperatív helyzettel.

Mindazonáltal ahhoz, hogy megjósolhassuk az UDS utáni reziduális makroszkopikus tumorelemek előfordulásának valószínűségét, elengedhetetlen, hogy a betegség kiterjedésének és a beteg állapotának értékelési folyamatát standardizáljuk a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján. A műtétet megelőzően diagnosztikus céllal végzett CT (computed tomography), PET-CT (positron emission tomography-CT), vagy a diffúzió szerint súlyozott teljes test MRI (magnetic resonance imaging) vizsgálatok eredményei felhasználhatók a betegség kiterjedésének értékelésére [27]. A diagnosztikai céllal végzett hastükrözés (laparoscopia) megfelelő szövetminta-vételezést tesz lehetővé, emellett részletes információval szolgálhat a daganat hasüregben belüli kiterjedésére (lásd Fagotti-féle pontrendszer) [28]. Hastükrözést követően magas arányban figyelték meg

a szúracsatorna körüli áttétek előfordulását, de ez nem rontotta a betegség kórjósolatát.

A korábban leírt vizsgálatok alapján az ESGO 2017-ben kidolgozta ajánlásait az elsődleges sejtcsökkentő műtét (UDS) daganat kiterjedésével összefüggő ellenjavallataival kapcsolatban [29]. A betegspecifikus tényezőket (egyidejűleg fennálló egyéb betegségek, életkor, általános állapot) szintén érdemes az operálhatóság megítélésakor figyelembe venni [23]. A high-grade szerózus ováriumtumoros betegek megfelelő kezelésének biztosítása érdekében a diagnosztikus vizsgálatokat és magát a terápiát is több szakterület képviselőinek együttműködésével, petefészekrák kezelésére specializálódott centrumban, optimális esetben az ESGO 2016-os ajánlásainak megfelelő központban kell elvégezni [30].

Ajánlás 6.1: Az elsődleges sejtcsökkentő műtétre vagy a neoadjuváns kezelésre kerülő betegek kiválasztását ováriumkarcinóma kezelésére specializálódott centrumban, optimális esetben az ESGO 2016-os minőségi ajánlásainak megfelelő központban kell végezni, több szakterület képviselőinek együttműködésével.

Fontos, hogy a kezelést végző központok átlátható és a szakma által elérhető statisztikai adatokkal rendelkezzenek a műtétes beavatkozásokat, ezek sikerességét és a betegek főbb jellemzőit illetően. Az előrehaladott petefészekrák sebészi kezelésére specializálódott központoknak az alábbi minőségkritériumoknak kell megfelelniük az ESGO 2016-os ajánlásai [30], valamint ennek a 2020-as megújított ajánlásai [31] alapján:

1) Az előrehaladott (III-IV. stádiumú) betegek esetén a komplett sebészi tumorredukciók aránya optimálisan >65%, de a minimális elvárás, hogy ez >50% legyen. Ezen betegcsoport esetén az is elvárás, hogy az elsődleges sejtcsökkentő műtéttel operált betegek aránya >50% legyen.

2) Az egy centrumban egy naptári évben végzett elsődleges vagy intervallum sejtcsökkentő műtétek száma tekintetében az alábbi elvárások fogalmazhatók meg, amelyekbe csak a FIGO III-IV. stádiumú betegségben komplett tumorredukció céljával végzett műtétek számíthatók be: optimális cél: ≥ 100 műtét/év, köztes cél: ≥ 50 műtét/év, minimumcél: ≥ 20 műtét/év. Elvárás, hogy a műtétek 95%-át olyan daganatsebész végezze, aki legalább 20, a fenti indikációban végzett petefészekrák-műtétben vesz részt évente.

3) Az előrehaladott petefészekrákos betegek sejtcsökkentő műtéteinek $\geq 90\%$ -át olyan nőgyógyász daganatsebész végezze, aki munkájának >50%-ában nőgyógyászati daganatos betegek ellátását végzi, és járatos a teljes tumorredukcióhoz szükséges sebészi eljárások végzésében.

4) Az előrehaladott petefészekrákos betegek ellátását végző központban a betegeknek legyen lehetőségük klinikai tanulmányokban történő részvételre (a központ végezzen igazolhatóan aktív beválasztást klinikai tanulmányokba).

5) A betegek $\geq 95\%$ -a esetében bármilyen meghatározó terápiás döntés (beleértve a műtéti kezelést és annak időzi-

tését) olyan multidiszciplináris onkoteam határozata alapján szülessen meg, amelynek tagja legalább egy, a 3-as pontban leírt jártassággal bíró nőgyógyászati daganatsebész, egy radiológus, egy patológus és egy klinikai onkológus.

6) A sejtsökkentő műtetre kerülő betegek $\geq 95\%$ -ánál megtörténik a megfelelő preoperatív kivizsgálás, amely magában foglalja a tumormarkerek meghatározását és az alábbiakban említett 3 régiós képalkotást (CT/MRI vagy PET-CT).

7) A nőgyógyászati daganatsebészeti központban elérhető kell hogy legyen a megfelelő intenzív háttér, a betegek pre-, intra- és posztoperatív ellátása a megfelelő nemzetközi protokolloknak megfelelően történjen.

8) A petefészekrák miatt operált betegek műtéteinek dokumentációja az esetek $>90\%$ -ában megfelelően strukturált műtéti leírás alapján történik, mely a hasüreg minden részének leírását tartalmazza. Amennyiben nem sikerül a teljes tumorredukció kivitelezése, a műtéti leírás tartalmazza a maradványdaganat pontos helyét és méretét, valamint az okot is, ami miatt a teljes tumoreltávolítás nem volt lehetséges.

9) A petefészekrákos betegek kórszövettani leletei $>90\%$ -ban az ICCR leírásának megfelelően készülnek.

10) Az előrehaladott petefészekrákos betegek sejtsökkentő műtéteivel kapcsolatos súlyos posztoperatív szövődmények és halálozások folyamatos prospektív gyűjtése és feldolgozása szükséges minden ilyen indikációval műtött beteg esetében (100%).

Ajánlás 6.2: Az elsődleges sejtsökkentő műtét során a daganat teljes eltávolítása a legfontosabb prognosztikai tényező az előrehaladott petefészekrákos betegeknek, és ez a műtét fő célja is.

Ajánlás 6.3: Amikor valószínűsíthető (a daganat kiterjedése és a beteg állapota alapján), hogy a műtét során minden szemmel látható daganatos elváltozást el lehet távolítani, első terápiás beavatkozásként sejtsökkentő műtétet kell felajánlani.

Ajánlás 6.4: A sejtsökkentő műtét előtt javasolt a 3 régiós képalkotó vizsgálatok (kismencedcei, hasi, mellkasi CT vagy MRI, ill. szükség esetén PET-CT) elvégzése. Kérdéses operálhatóság esetben szóba jön a diagnosztikus célú has-tükrözés a sejtsökkentő műtét előtt.

Ajánlás 6.5: Azok a betegek nem alkalmasak elsődleges műtéti kezelésre (az ESGO 2017-es ajánlásai alapján, 29), akiknél a betegség kiterjedése – és egyéb tényezők – következtében az alábbi leleteket találjuk:

- A bélfodorgyök (mezentérium) mély és diffúz beszűrtsége.
- A vékonybél kiterjedt beszűrtsége, mely olyan nagy területet érint, hogy a kóros rész eltávolításával rövidbél-szindróma alakulna ki (a megmaradó bél rövidebb lenne, mint 1,5 méter).
- Az alábbi területek diffúz érintettsége, illetve mély beszűrtsége:
 - o a gyomor/patkóbél,
 - o a hasnyálmirigy feje vagy középső része.

- A béltörzsi verőér (truncus coeliacus), a máj verőerei, illetve a bal oldali gyomorverőér érintettsége.
- Központi vagy többszegmensű parenhimális májattétek.
- Többszörös, parenhimális tüdőattétek (lehetőleg szövettanilag igazolva).
- Nem eltávolítható nyirokcsomók.
- Agyi attétek.
- Nem egyértelmű képalkotó leletek esetén, ha a teljes tumoreltávolításra reális esély mutatkozik a betegnél, a sejtsökkentő műtét megkísérelhető.

Antiangiogén terápia szerepe az első vonalbeli kezelésben

A GOG-0218 vizsgálatban [32] olyan újonnan diagnosztizált, III. vagy IV. stádiumban lévő EOC-s betegeknek, akiknél korábban nem sikerült teljes sebészi tumoreltávolítást elérni, a bevacizumabkezelés szignifikáns PFS-előnyt eredményezett. Az ICON7 vizsgálatban [33] magas kockázatú, korai stádiumú (I. vagy IIA világoosjeptes, illetve G3 tumorok), illetve előrehaladott, IIB–IV. stádiumú daganatos betegek esetében hasonlóan kedvező PFS-eredményeket kaptak.

A bevacizumab neoadjuváns kemoterápiaként (NACT) történő alkalmazásával kapcsolatosan két kisebb, nyílt, II. fázisú vizsgálatot (ANTHALYA és GEICO 1205/NOVA) végeztek [34, 35]. Az ANTHALYA vizsgálatban a teljes tumoreltávolítási arány (complete resection rate, CRR) szignifikánsan magasabb volt a bevacizumabkiegészítés mellett, a GEICO 1205/NOVA vizsgálatban nem találtak előnyös hatást a teljes makroszkópos válaszarány (PCI=0) vonatkozásában, de javult az operálhatósági arány. A biztonságossági profil hasonló volt a két vizsgálatban a karboplatin/paklitaxel kezeléshez képest. Ennélfogva a bevacizumab alkalmazása a neoadjuváns kezelés részeként biztonságosnak tekinthető, és javíthatja a műtéti betegségekimenetelt.

Ajánlás 7.1: A bevacizumabkezelés (15 mg/kg vagy 7,5 mg/kg 3 hetente, legfeljebb 15 hónapon át) javítja a PFS értékét III–IV. stádiumú petefészekrákban szenvedő betegeknek, és kiegészítő alkalmazása ajánlott a karboplatin- és paklitaxelkezelés mellett, reziduális betegség esetén és egyéb kizáró ok hiányában. Akiknél jelentős esély van arra, hogy 3 ciklus után nem lesz kivitelezhető a teljes tumorredukció, ott a kezelés első lépéseként adott kemoterápia mellé bevacizumab adása javasolt.

Ajánlás 7.2: Megfontolható a bevacizumab alkalmazása a neoadjuváns kezelés részeként, bár a hatásosság további javulására vonatkozóan nem áll rendelkezésre I. szintű bizonyíték. Ha egy beteg a (neoadjuváns) kemoterápiás kezelés mellett bevacizumabkezelésben is részesült, kedvező tumorválasz esetén az intervallumműtét lehetőségéből ne zárjuk ki.

Ajánlás 7.3: A bevacizumab biztonságosan adható a neoadjuváns kezelés részeként, figyelembe véve, hogy az adagolás és a köztes műtét (IDS) között (a műtét előtt és után) legalább 4–6 hét teljen el.

Poli(ADP-ribóz) polimeráz- (PARP-) inhibitor fenntartó kezelések

Három fázis III-as klinikai vizsgálat (SOLO-1, PAOLA-1/ENGOT-ov25 és PRIMA/ENGOT-OV26) tanulmányozta a poli-(adenozin difoszfát)-ribóz polimeráz (PARP) gátlókkal – olaparib, illetve niraparib – végzett fenntartó kezelést az újonnan diagnosztizált, high-grade epiteliális petefészekrákban (beleértve a méhkürt- és hashártya-eredetű daganatokat is) a műtétet és a kemoterápiát követően [36–38]. Mind a három vizsgálatban szignifikáns javulást igazoltak a progressziómentes túlélésben (PFS).

A SOLO1 vizsgálatban *BRCA*-mutációval rendelkező, FIGO III-IV. stádiumú petefészekrákban szenvedő nőket vizsgáltak, akik az első vonalbeli platinaalapú kemoterápiára adott részleges vagy teljes terápiás választ követően 2 éven át fenntartó olaparib-monoterápiás kezelésben részesültek. A vizsgálat elsődleges eredményei azt mutatták, hogy az olaparib fenntartó kezelés szignifikánsan, 70%-kal csökkentette a betegség progressziójának kockázatát, és a kiterjesztett követés során is tartós PFS-előny mutatkozott.

A PRIMA/ENGOT-OV26 vizsgálat a niraparib fenntartó kezelést értékelté akár 3 éven át olyan III-IV. stádiumú, *BRCA*-mutációval rendelkező vagy nem rendelkező betegeknél, akiknél magas volt a terápiás kudarc kockázata [37]. Kizárták azokat a III. stádiumú petefészekrákos betegeket, akiknél az elsődleges sejtcsökkentő (debulking) műtétet követően nem volt reziduális megbetegedés, és a betegek 67%-a neoadjuváns kemoterápiában részesült. A betegeket a daganat homológ rekombinációs javítási hibája (HRD) alapján rétegezték. A vizsgálat szignifikáns PFS-javulást mutatott ki a HRD-populációban (HR 0,43; 95% CI: 0,31–0,59; $P < 0,001$) és a teljes vizsgálati populációban is (HR 0,62; 95% CI: 0,50–0,76; $P < 0,001$). Az előnyös hatás a *BRCA*-mutációt hordozó nőknél volt a legkifejezettebb. A HRD-negatív – jól működő homológ rekombináció, HRP – betegeknél csak 2,7 hónapos növekedést értek el a PFS középértékében.

A PAOLA-1/ENGOT-ov25 vizsgálatban sejtcsökkentő műtétet (reziduális betegséggel vagy anélkül) operált FIGO III-IV. stádiumú petefészekrákos betegeken vizsgálták az olaparib hatását. A betegeket kemoterápiával és bevacizumabmal kezelték, majd a kemoterápiát követően vizsgálták az olaparib hatását. A vizsgálatba olyan betegek beválasztására került sor, akiknél nem volt reziduális betegség a műtétet követően, és fennmaradt a NED (no evidence of disease, nincs betegségre utaló bizonyíték) állapot, vagy a kemoterápia és bevacizumabkezelés hatására teljes, illetve részleges terápiás választ észleltek. A teljes kezelni szándékozott (intention-to-treat, ITT) populáció elsődleges elemzése során az olaparibkezelés szignifikáns PFS-előnyt eredményezett. A feltáró jellegű alcsoportelemzések alapján az előnyös hatás a *BRCA*-mutációt hordozó nőknél volt a legkifejezettebb (HR 0,31, 95% CI: 0,20–0,47), őket követték a HRD-pozitív nők (a Myriad myChoice vizsgálat alapján 42 vagy több pontot elérők), beleértve a *BRCA*-mutációt hordozó (HR 0,33; 95% CI:

0,25–0,45) és a *BRCA* vad típusú, HRD-pozitív nőket is (HR 0,43; 95% CI: 0,28–0,66). Nem figyeltek meg előnyös hatást a HRD-negatív/ismeretlen betegpopuláción [38]. Az olaparibkezelés alkalmazását az EMA és az FDA is engedélyezte a *BRCA*-mutációt hordozó és HRD-betegek bevacizumabmal kombinált fenntartó kezelésére a platinaalapú kezelést követő első remisszió során.

Minden vizsgálat kedvező hatást mutatott ki a PFS középértékében az első vonalbeli PARP-gátló fenntartó kezelés vonatkozásában, és a legkifejezettebb előnyt a *BRCA*-mutációt hordozó nőknél észlelték [39]. Nem tisztázott, hogy a PARP-gátlók későbbi alkalmazása a placeboágon milyen hatással lesz a teljes túlélésre (OS), ezért kiemelten fontos az OS cenzúrázatlan értékelése a vizsgálatok előrehaladása során.

Az első vonalbeli terápiát követő olaparib-monoterápiás fenntartó kezelés jóváhagyott indikációval rendelkezik a *BRCA*-mutációt hordozó nőknél. A jóváhagyás kiterjed a bevacizumabmal együtt adásra is szélesebb betegpopuláción, HRD-pozitív tumoroknál (*BRCA*-mutáció vagy *BRCA* vad típus esetén). A niraparib-monoterápia is jóváhagyott olyan III-IV. stádiumú petefészekrákos nők kezelésére, akik reagáltak az első vonalbeli kezelésre, függetlenül a biomarkerek státuszától. A *per os* PARP-gátló mellékhatásai a legtöbb betegnél kezelhetők, és csak enyhe emelkedést tapasztaltak a ritka, de súlyos nemkívánatos események esetén (pl. akut mieloid leukémia/mielodiszplázia).

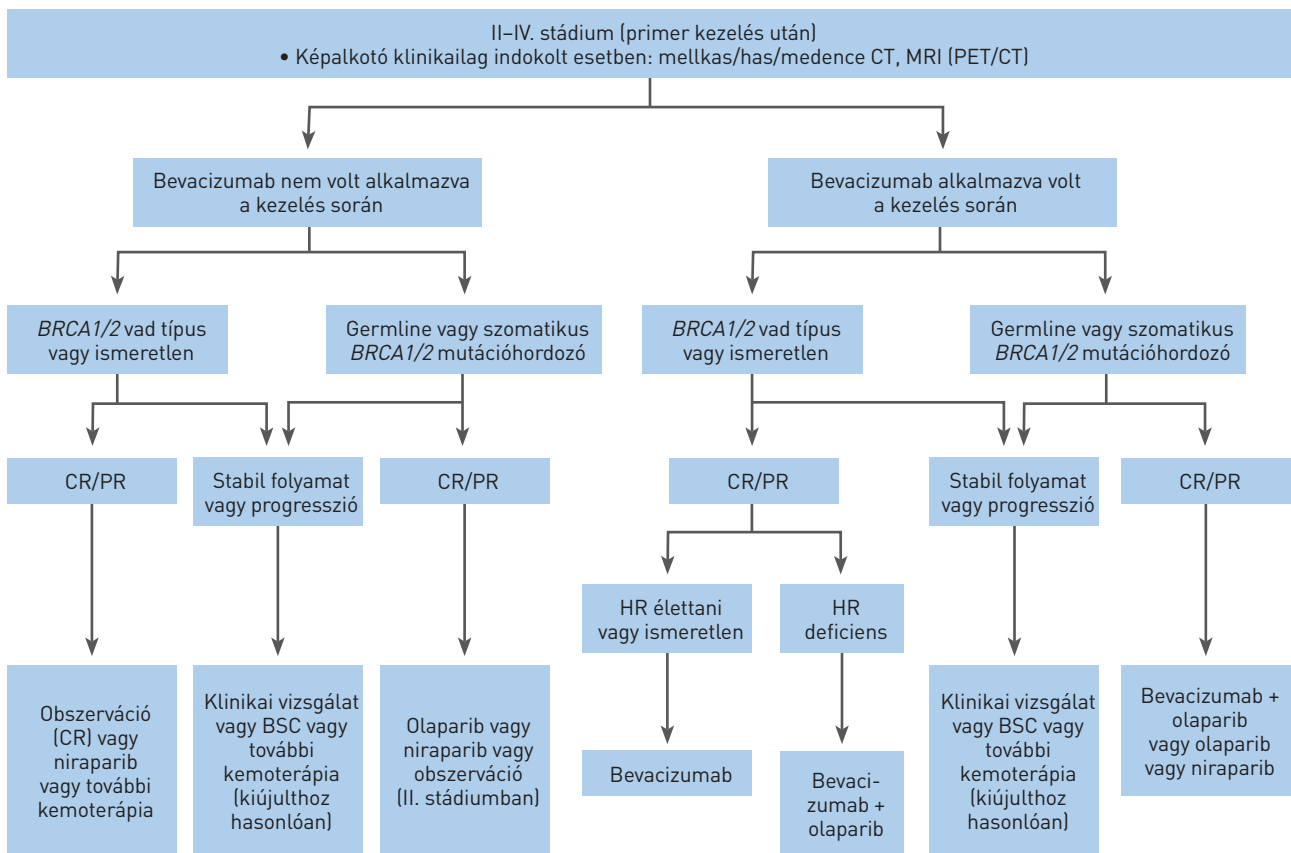
Ajánlás 8.1: Minden high-grade petefészekrákos betegnél érdemes elvégezteni a *BRCA1*- és *BRCA2*-mutáció (csírasejtes/szomatikus) vizsgálatát a diagnózis felállításakor.

Ajánlás 8.2: *BRCA*-mutációt hordozó betegek és az első vonalbeli platinaalapú kemoterápiára adott részleges vagy teljes válasz esetén érdemes PARP-gátló fenntartó kezelést alkalmazni. Olaparib és bevacizumab kombinációt érdemes alkalmazni, ha az első vonalbeli kemoterápia mellett bevacizumabkezelést is adtak.

Ajánlás 8.3: Azon betegeknél, ahol *BRCA*-mutáció nem igazolódott, javasolt a genetikai instabilitás (HRD) vizsgálata. Ezzel azonosíthatók azok a nők, akik ugyan a *BRCA* vad típusát hordozzák, de előnyös lehet náluk a PARP-gátlók alkalmazása. Pozitív HRD-teszt és az első vonalbeli platinaalapú – bevacizumabmal vagy anélkül alkalmazott – kemoterápiára adott részleges vagy teljes válasz esetén érdemes PARP-gátló fenntartó kezelést alkalmazni, akár olaparib/bevacizumab (ha a kemoterápia során elkezdték) kombinációt, akár niraparib-monoterápiát.

Ajánlás 8.4: Az első vonalbeli kemoterápia során bevacizumabot kapó, HRD-negatív betegeknél nem várható előnyös PFS-hatás, ha a fenntartó bevacizumabkezelést olaparibbal egészítjük ki. Ez nem szerepel a jóváhagyott indikációk között, következképpen nem is javasolt.

Ajánlás 8.5: A niraparib-monoterápia alkalmazása azoknál a III-IV. stádiumú petefészekrákos betegeknél javallt, akik reagáltak a kemoterápiára. Nem állnak rendelkezésre hosszú távú betegségekimeneteli adatok, ezért minden



1. ÁBRA. Lehetséges első vonalbeli fenntartó kezelések az NCCN-irányelvek (3) alapján

esetben egyedileg kell meghozni a döntést, alkalmazzuk-e a gyógyszert első vonalban, vagy kiújulás esetén a HRD-negatív betegcsoporton, vagy ismeretlen HRD-státusz mellett.

Ajánlás 8.6: A PARP-gátló kezelések kiválasztásánál figyelembe kell venni az adott pillanatban Magyarországon elérhető lehetőségeket a rendelkezésre álló molekuláris tesztek és a gyógyszeres kezelések tekintetében.

A lehetséges első vonalbeli fenntartó kezeléseket az NCCN irányelvei (3) alapján foglaltuk össze az 1. ábrán.

Kemoterápia heti adagolása az első vonalbeli kezelés során

Az első vonalbeli kezelésként alkalmazott 3 hetenkénti karboplatin- és hetenkénti paklitaxel- (80 mg/m²) (dose dense) kezelés tanulmányozására számos klinikai vizsgálat történt, ilyen a Japánban végzett JGOG 3016 vizsgálat (39), melyek eredményei ellentmondásosak voltak, és bevacizumab adása esetén nem volt eltérés a PFS értékeiben.

A MITO-7 vizsgálatban (40) a heti adagolás mellett hasonló túlélési arányokat tapasztaltak, jelentősen jobb életminőség (quality of life, QoL) mellett. A Van der Burg és mtsai. által végzett vizsgálatban (41) hasonló válaszarányokat, PFS- és

OS-értékeket találtak mindkét csoportban, itt – a MITO-7 vizsgálattal szemben – a nem hematológiai toxicitás gyakoribb volt a heti adagolás mellett.

Az ICON8 vizsgálatban (42) alkalmazott heti adagolás nem növelte a PFS értékét, de szemben a MITO-7 vizsgálattal (40), itt nem volt megfigyelhető toxicitáscsökkenés. Az ún. dose dense kezelés nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket európai populáción, de egyedi esetekben megfontolható és egyedi engedély birtokában adható kezelés.

Ajánlás 9.1: A heti kemoterápiás adagolás beépítése az EOC-s betegek első vonalbeli kezelésébe nem javította a PFS, illetve az OS értékét a nyugati országokban.

Ajánlás 9.2: A heti adagolású karboplatin- (AUC2) és paklitaxel- (60 mg/m²) kemoterápia mellett javult az életminőség (QoL) és csökkent a toxicitás (pl. hajhullás, neuropátia), a 3 heti adagolási sémával összehasonlítva, ezért a heti adagolás megfontolható.

Ajánlás 9.3: A hetente alkalmazott kemoterápia nem tekinthető a bevacizumabkezelés helyettesítőjének.

Ajánlás 9.4: A petefészekrák első vonalbeli standard kezelésének továbbra is a 3 hetenként alkalmazott karboplatin/paklitaxel terápia tekinthető.

Az intraperitoneális kemoterápia**és a magas hőmérsékletű hasüregi kemoterápia helye**

Számos vizsgálatot közöltek (pl. GOG 172), de a kis mintaszám, valamint az össze nem hasonlítható terápiás protokollok és a magas toxicitás miatt az intraperitoneális (ip.) kemoterápia nem javasolt rutinszerű alkalmazásra. A biztató eredmények ellenére az intraperitoneális adagolással járó toxicitás szignifikánsan magasabb volt alacsonyabb QoL mellett.

A magas hőmérsékletű intraperitoneális kemoterápia (HIPEC) nem tartható standard kezelésnek, és használatát korlátozni kell a jól tervezett, prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatokban hasznot mutató indikációkra [5].

Ajánlás 10.1: Az intraperitoneális kemoterápia nem tekinthető standard első vonalbeli kezelésnek.

Ajánlás 10.2: A HIPEC nem tekinthető standard első vonalbeli kezelésnek.

Általánosságban elmondható, hogy a HIPEC experimentális eljárás. Alkalmazása abban az esetben jön szóba, ha neoadjuváns kemoterápiát követően intervallum debulking részeként kerül sor az alkalmazására, 2,5 mm-nél nem nagyobb reziduális tumorok esetében, az előny-kockázat mérlegelése után. Más esetekben, mivel nincsenek bizonyítékok az eljárás előnyeire, csak klinikai vizsgálat keretében javasolt.

Előrehaladott stádiumú low-grade szerózus petefészekrák (EOC) kezelése

A HGSC kezeléséhez hasonlóan az előrehaladott, low-grade (szerózus) petefészekrák terápiájának alappillére az optimális műtéti kezelés [22]. Figyelembe véve, hogy a low-grade szerózus petefészekrák kevésbé érzékeny a kemoterápiára, az 1 cm-nél kisebb reziduális daganatokkal járó sejtömegcsökkentő (debulking) műtét is javíthatja a túlélést, és terápiás opció lehet, ha a teljes tumorsejtömeg eltávolítása nem oldható meg. Még kiújult eseteknél is jelentős PFS- és OS-növekedést sikerült elérni a másodlagos sejtömegcsökkentő műtéttel, ha nem maradt reziduális tumor [43].

A low-grade szerózus petefészekrákos esetek többségénél magas az ösztrogénreceptor (ER) és progeszteronreceptor (PR) kifejeződése. Kis esetszámú, retrospektív vizsgálatok felvetették az első vonalbeli és kiújulást követő fenntartó hormonkezelés lehetséges előnyét [44].

Ajánlás 11.1: A szemmel látható daganatmaradványok nélküli elsődleges sejtcsökkentő (debulking) műtét szerepe a legfontosabb tényező, mivel a low-grade szerózus, mucinózus és világossejtes petefészekrákok kemoterápiás érzékenysége alacsony.

Ajánlás 11.2: Low-grade szerózus petefészekrák esetén még az 1 cm-nél kisebb reziduális daganatokkal járó sejtömegcsökkentő (debulking) műtét is javíthatja a túlélést, és terápiás opció lehet, ha a teljes tumorsejtömeg eltávolítása nem oldható meg.

Ajánlás 11.3: A szokványos kemoterápia a karboplatin és paklitaxel kombinációja; érdemes megfontolni bevacizumab

alkalmazását is abban az esetben, ha a műtét után reziduális daganat marad vissza.

Ajánlás 11.4: Low-grade szerózus petefészekrák esetén a kemoterápiát követően megfontolható fenntartó antiösztrógenkezelés alkalmazása. Egyéb LG típusok tekintetében javasoljuk a hormonreceptor-meghatározást és annak függvényében hormonterápia adását.

KIÚJULT PETEFÉSZEKRÁKOK KEZELÉSE**Petefészekrák első vonalbeli kezelését követő utánkövetés**

A klinikai vizsgálaton és a tünetek ellenőrzésén túl az utánkövetés legegyszerűbb eszköze a CA-125-szint (mucinózus tumorok esetén a CEA is) ellenőrzése abban az esetben, ha a betegség kezdetekor is emelkedett volt, melynek változása jelezheti a képalkotó eljárások szükségességét – ez költséghatékonyabb és a beteg számára is jobb megközelítés, mintha a kiújulás ellenőrzése és diagnózisa érdekében rutinszerűen végeznék képalkotó vizsgálatokat petefészekrákban [45]. A követés folyamatát mindig a helyileg érvényes előírások szerint kell megszervezni. A követés tervezése során észszerű megközelítés lehet, hogy az első 2 évben 3-4 havonta történjen a beteg állapotának értékelése, majd a 3-5. év során 6 havonta, de egyénileg ettől eltérő is lehet, a prognosztikai tényezők és a terápiás módszerek függvényében. Az 5 éven túli követést egyénileg érdemes megbeszélni [31, 46].

Ajánlás 12.1: A betegnek fel kell ajánlani a követést, és meg kell vele beszélni, milyen értéket jelenthet ez számára, mivel nincs egyértelmű bizonyosság arra vonatkozóan, hogy a betegség kiújulásának korai diagnózisa és kezelése előnyös lenne.

A platinaérzékenység és platinarezisztencia új nevezéktana

Nem randomizált, fázis II-es vizsgálatok eredményei [47] alapján a tumormentes intervallum (TFlp) alapú platinarezisztencia és platinaérzékenység meghatározások túlhaladottnak tűnnek, szükség van a nevezéktan frissítésére. Terápiás megközelítésből a platinakezelésre alkalmas (platinum-eligible ovarian cancer, PEOC) és a platinakezelésre nem alkalmas (platinum-non-eligible ovarian cancer, PNEOC) csoportokat kell megkülönböztetni.

Platinakezelésre nem alkalmas petefészekrákos betegek azok, akiknél az utolsó platinaalapú terápiás vonal alatt vagy közvetlenül utána jelentkezett progresszió (korábbi nevezéktan szerint platinarefrakter), akiknél az ismételt alkalmazott platinakezelésre nem volt terápiás válasz, vagy akiknél ellenjavallt az újabb platinaalapú kemoterápia (például olyan platinaallergia esetén, ami deszenzitizációs kezeléssel sem oldható meg, veseelégtelenség stb.).

Minden egyéb esetet platinakezelésre alkalmas petefészekráknak kell minősíteni. Így azokat a betegeket is, akiknél az elsődleges tumorsejtcsökkentő műtét után nem

maradt reziduális tumor, illetve azokat, akiknél a FIGO I. stádiumú betegséget követően alakul ki visszaesés, platinakezelésre alkalmasnak kell tartani, annak ellenére, hogy nem volt megfigyelhető a terápiás válasz a platinaalapú kemoterápiára.

A fenntartó kezelések eldöntéséhez különbséget kell tennünk a platinaalapú kemoterápiára adott várt és megfigyelt válasz között. Az ESMO-konzensus alapján nem platinaalapú (monoterápiás vagy kombinált) kezelést követően ismételtlen megfontolható a platinakezelés kipróbálása, ha a betegnél nem tapasztaltak progressziót az előző platinakezelés során (47).

Ajánlás 13.2: Az utolsó platinaalapú kemoterápia óta eltelt idő egyfajta kontinuumnak tekinthető a további kemoterápiákra adott válasz valószínűségére nézve. Minél hosszabb az eltelt idő, a platinaérzékenység annál valószínűbb.

Ajánlás 13.3: Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan molekuláris biomarker, amely megjósolhatná a platinára adott terápiás választ.

- Kiújult petefészekrák esetén a platinarezisztencia egy terápiaközpontú meghatározás:
 - o Igazolt platinarezisztencia: progresszió a platinaalapú kezelés során.
 - o Vélt/tapasztalt platinarezisztencia: korai, tünetekkel járó visszaesés, és kicsi a valószínűsége a platinakezelésre adott terápiás válasznak; ezeknél a betegek-nél szekvenciális, nem platinaalapú kezelést kell alkalmazni, megfelelő indikáció esetén bevacizumabbal kiegészítve.

A kiújult petefészek-daganatok kezelési tervének felállításakor figyelembe kell venni, hogy a beteg megfelelő állapotban van-e a daganatellenes terápiához és szeretne-e további kezelést kapni.

Kiújult petefészekrák műtéti ellátása

Hat hónap daganatmentes periódus után jelentkező kiújulás esetén érdemes először a műtétet mérlegelni és a kezelést azzal kezdeni, különösen első kiújulás esetén. Műtét után mindig kemoterápiát kell javasolni, mert az általános túlélés majdnem a felére csökken az alkalmazása nélkül (2). Általánosságban elmondható, hogy amennyiben nincs esély a teljes citoredukcióra, valószínűleg nem érdemes radikális műtéttel a páciens terhelni, ilyenkor palliatív célú műtét jöhet szóba (pl. bélelzáródás, bélsipoly esetén).

Tekintettel arra, hogy a platinaérzékeny betegek esetében sem érdemes minden páciens megoperálni, szükség van olyan tárgyilagos pontrendszerekre, amelyek alkalmazásával pontosan meg lehetne jósolni, mely betegnek van nagy esélyünk a sikeres műtétre, ami a teljes citoredukciót jelenti. A német Nőgyógyász Onkológus Társaság (AGO) által levezényelt vizsgálatok egyik legfontosabb célja ez volt, ennek során alkották meg az AGO-kritériumokat, a jelenleg egyetlen, nagy prospektív klinikai vizsgálatokban is validált pontrendszert ebben az indikációban.

Az AGO-pontozás pozitív, ha:

- az első műtét során teljes citoredukció történt,
- aktuálisan nincs 500 ml-nél jelentősebb hasvíz,
- a páciens jó általános állapotban van (ECOG 0).

A DESKTOP II prospektív multicentrikus vizsgálat során azt igazolták, hogy az AGO-pozitív betegek esetében 76%-nál sikerült a teljes citoredukció, míg ez az érték 43% volt azoknál, akik nem mindegyik kritériumot teljesítették. Természetesen a negatív AGO-pontozás nem kontraindikálja a másodlagos műtétet, de ezeknél a betegek-nél egyedi mérlegelés szükséges a javallat felállításához (48). A DESKTOP III vizsgálatban e munkacsoport igazolta, hogy az AGO-pontozás alapján szelektált betegek kiújult petefészek-daganatának műtéte mind az általános, mind a progressziómentes túlélést javította (49). Fontos megjegyezni, hogy a platina TFI- (terápiamentes intervallum) és az AGO-pontszámokat csupán a teljes reszekció pozitív prediktoraiként határozták meg, így nem használhatók a beteg kizárásának eldöntésére.

Egyéb pontrendszerek is léteznek, ezek közül érdemes megemlíteni a Memorial Sloan Kettering Kórház által kidolgozott MSK-pontrendszert (50). Ez a pontozás pozitív, ha az alábbi 3 eset valamelyikét teljesíti:

- Egyetlen helyen újult ki a betegség, ez esetben a daganatmentes időszak hossza nem számít.
- Több helyen újult ki, de nincs karcinózis és a daganatmentes időszak legalább 12 hónap.
- Karcinózis is lehetséges, a daganatmentes időszak hossza viszont legalább 30 hónap.

Látható, hogy az MSK-kritériumok megengedőbbek, több esetben javasolják a másodlagos műtétet, és a daganatmentes, illetve platinamentes időszak hossza alapvetően befolyásolja a döntést. Az intézet saját adatai szerint a páciensek 86%-ánál sikerült a teljes citoredukció, amennyiben ezeket a kritériumokat használták.

Ajánlás 14.1: A petefészekrák első kiújulása esetén a megfelelően kiválasztott betegnek javíthatja a PFS és az OS értékét, illetve az azt követő kezelések szempontjából is kedvező a teljes sejtcsökkentő műtét, amelyet szisztémás kezeléssel követ. A sejtcsökkentő műtétre alkalmas betegeket tájékoztatni kell erről a lehetőségről.

Ajánlás 14.2: A betegség ismételt kiújulása esetén a gondosan kiválasztott betegnek előnyös hatású lehet az erre szakosodott központokban végzett teljes sejtömegecsökkentő műtét.

Napjainkig nem végeztek megfelelően felépített, prospektív vizsgálatokat azzal kapcsolatban, milyen hatása van a kiújult petefészekrák másodlagos sejtömegecsökkentő műtétjét kiegészítő HIPEC kezelésnek. Jelenleg is várunk a kiújult petefészekrákban alkalmazott HIPEC kezeléssel kapcsolatos több randomizált klinikai vizsgálat eredményére.

Ajánlás 14.3: Kiújult petefészekrákban a sejtcsökkentő műtét kiegészítéseként alkalmazott HIPEC terápiára vonatkozóan nem igazoltak kedvező hatást megfelelően tervezett, prospektív vizsgálatok során.

Kiújuló, low-grade szerózus petefészekrák első vonalbeli kezelése

Ajánlás 15.1: Másodlagos sejtsökkenő (debulking) műtét elvégzését érdemes megfontolni azzal a céllal, hogy ne maradjon látható reziduális tumor.

Ajánlás 15.2: Low-grade szerózus, illetve low-grade endometrioid mucinózus és világossejtes petefészekrák kezelésében a kemoterápia is egy lehetőség, de a kedvező hatás mértéke bizonytalan.

Ajánlás 15.3: Antiösztrógen-terápia alkalmazása megfontolható low-grade szerózus és low-grade endometrioid petefészekrák esetén.

Elsősorban aromatázinhibitorok, másodsorban tamoxifen adása javasolt. A fenntartó kezelés időtartamáról nincsenek ajánlások.

Kemoterápia alkalmazása kiújult petefészekrákban

Amennyiben nem jön szóba műtét, annak eldöntéséhez, hogy platinaalapú vagy nem platinaalapú kezelést ajánlunk fel a betegnek, figyelembe kell venni a tumor biológiai és szövettani tulajdonságait, a megelőző kezeléseket, a korábbi kemoterápiára adott terápiás választ, a TFIp (platinum therapy-free interval) időt, a meglévő toxicitást, a beteg preferenciáját, a jelenlegi tüneteket és a beteg várható élettartamát. Az ESMO-ajánlás a hat változóra épülő (TFIp, performance-státusz, a legnagyobb daganat mérete, CA-125, a hemoglobinszint és az áttétes szervek száma) prognosztikai nomogram használatát javasolja a platinaalapú kezelést követő túlélés megítélésének objektív módszereként [51], amely a roconline.ctc.usyd.edu.au linken érhető el.

Platinakezelésre alkalmas petefészekrák (platinum-eligible ovarian cancer, PEOC)

Azoknál a betegeknél, akik feltehetően érzékenyek a platinakezelésre, érdemes ismételt megpróbálni a platinaalapú terápiát. A későbbi kemoterápiás vonalak esetén a platinaalapú kezeléssel nincs I. szintű bizonyítékunk arra, hogy a kombinált kemoterápia előnyös lenne a karboplatin-monoterápiával szemben. Azonban az egyedi betegadatok metaanalízise során jelentős javulást tapasztaltak a PFS és az OS vonatkozásában kombinált platinakezelés mellett, kiújult betegség esetén [52].

Platinatartalmú kombinációk: ciszplatin/karboplatin+gemcitabin; ciszplatin/karboplatin+paklitaxel; mono-karboplatin; etopozid-ciszplatin; karboplatin+PDL (Magyarországon nincs így törzskönyvezve).

Érképződést gátló kezelés kiújult petefészekrákban

A jelentős tünetekkel rendelkező betegeknél, különösen pleurális és/vagy hasi folyadékgyülem esetén, bevacizumabbal kombinált platinaalapú kemoterápia alkalmazása mellett van a legnagyobb esély a terápiás válaszra, így feltehetően gyorsabban elérhetjük a tüneti kontrollt, javíthatjuk az életminőséget, és meghosszabbíthatjuk a PFS értékét [53]. Azoknál

a betegeknél, akik nem kapnak bevacizumabkezelést, a kemoterápiát követő PARP-gátló alkalmazása lehet javasolt, függetlenül a BRCA- vagy HRD-státusztól [47].

A bevacizumab magyarországi alkalmazási előirata alapján karboplatin és gemcitabin vagy karboplatin és paklitaxellel kombinálva a platinaérzékeny epiteliális petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális karcinómában szenvedő felnőtt betegeknél a betegség első kiújulásának kezelésére javallott azoknál, akik korábban nem részesültek bevacizumab- vagy egyéb VEGF-inhibitor-, illetve VEGF-receptort célzó kezelésben.

Amennyiben a beteg az első vonalbeli kezelésben is kapott bevacizumabot, de a megítélés szerint az első kiújulás alkalmával előnye származna belőle, OGYÉI-engedélyt lehet kérni a GOG-0213 és MITO16B/MaNGO OV2B-ENGOT OV17 vizsgálatra hivatkozva [54, 55]. Ez utóbbiban a PFS-javulás középértéke 3 hónap volt.

Ajánlás 16.1: A platinaalapú másodvonalbeli kemoterápiával kombinációban adott bevacizumabkezelés, amelyet bevacizumabbal végzett fenntartó terápia követ, igazoltan előnyös hatású a terápiás válaszarány és a PFS vonatkozásában, ennél fogva ajánlott.

Poli(ADP-ribóz) polimeráz- (PARP-) gátlók alkalmazása kiújult petefészekrákban

A poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) az egyszálú DNS-törések javításában kulcsszerepet játszó enzim. A PARP gátlása következtében felhalmozódnak a kettős szálú DNS-törések, melyeket ezt követően a sejt homológ rekombinációval javíthat ki. Homológ rekombinációs deficiencia esetén a PARP-gátlók az ún. összeadódó sejthalál (synthetic lethality) kialakulását eredményezhetik, mivel a javítási hibák kettős szálú DNS-törésekhez vezetnek. A homológ rekombinációs deficiencia gyakori a petefészekrákok esetén, különösen a high-grade szerózus petefészekrákban, ami magyarázatot adhat arra, hogy a PARP-gátlók a petefészekrákban szenvedő nők nagy hányadánál bizonyulnak előnyös hatásúnak. Eddig az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) és az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyeztetési Hivatal (FDA) három különböző PARP-gátló – olaparib, niraparib és rukaparib – esetén adta meg a jóváhagyást a petefészekrák kezelésére. A PARP-gátlókat leginkább fenntartó kezelésként alkalmazzák, és a platinaalapú kemoterápiára adott terápiás választ követően indítják el. Ebben a vonatkozásban mindhárom PARP-gátló hatásos a high-grade petefészekrákok kezelésében, függetlenül a daganat BRCA-mutációs státuszától, és jóváhagyott indikációval rendelkeznek a kiújult betegség platinaalapú kezelésére adott terápiás választ követő alkalmazásra [47].

Az olaparib és niraparib ismert BRCA-mutáció esetén megkapta a jóváhagyást monoterápiaként az FDA-tól a II. fázisú vizsgálati adatok alapján, de Magyarországon ez nincs benne a törzskönyvben. A 2021. évi ESMO-kongresszuson számoltak be az OReO/ENGOT Ov-38 vizsgálat előzetes

eredményeiről az olaparib sikeres, ismételt alkalmazásával kapcsolatban [56] (a törzskönyv egyelőre nem tartalmazza). Klinikai vizsgálatok alapján a PARP-gátló kezelés hatását fokozhatja érzékenységet gátló szerrel való kombináció [57], de a törzskönyvezés még nem történt meg.

Ajánlás 17.1: Kiújult petefészekrák esetén a platinaérzékenység egy terápiaközpontú meghatározás:

- o Igazolt platinaérzékenység: terápiás válasz az ismételt platinakezelésre; ebben az esetben kontraindikáció hiányában fenntartó PARP-gátló kezelés ajánlott.
- o Vélth/várható platinaérzékenység: terápiás válasz az előző platinakezelés mellett, korai tüneti visszaesés nélkül; ezeknél a betegeknél platinaalapú kezelést kell adni, megfelelő indikáció esetén bevacizumabbal kiegészítve, vagy PARP-gátló fenntartó kezeléssel folytatva. Ebbe a csoportba tartoznak azok is, akik korábban nem kaptak platinakezelést, illetve azok, akik adjuváns platinakezelésben részesültek a műtétet követően, és nem maradt vissza értékelhető reziduális betegség a kemoterápiás válasz megítéléséhez.

Ajánlás 17.2: Nem platinaalapú (monoterápiás vagy kombinált) kezelést követően ismételten megfontolható a platinakezelés kipróbálása, ha a betegnél nem tapasztaltak progressziót az előző platinakezelés során.

A kezelés időtartama

Jelenleg nincs olyan randomizált klinikai vizsgálat, mely a kiújult petefészekrák kezelésének javasolt időtartamát vizsgálja. A CALYPSO [58] és az AGO 2.5 vizsgálatok protokollja [59] 6 ciklus karboplatinkezelést írt elő PLD/paklitaxel/gemcitabin terápiával kombináltan. Azonban a CALYPSO vizsgálatban a betegek nagyjából 10%-a 9 ciklus kemoterápiát kapott, az AGO-OVAR 2.5 vizsgálatban, ahol az orvos megítélése alapján megengedett volt 9–10 ciklus karboplatin/gemcitabin kezelés alkalmazása is, korlátozott számú beteg kapott 6 ciklusnál többet. Az ICON4 vizsgálati protokollja [60] meghatározta, hogy legalább 6 ciklus karboplatin/paklitaxel kezelést kell alkalmazni, de a ciklusok pontos számát azután nem közölték. Az OCEANS és a GOG-0213 vizsgálatokban 6 gemcitabin/karboplatin, illetve paklitaxel/karboplatin [54, 61] után fenntartó bevacizumabkezelést kezdtek, amelyet a betegség progressziója esetén állítottak le.

Ajánlás 18.1: Platinaalapú kemoterápia esetén 6 ciklus kezelés javasolt. A további kezelés jó regresszió esetén az előny-kockázat mérlegelése után adható.

Ajánlás 18.2: A bevacizumabkezelés javasolt időtartama továbbra sem tisztázott. A klinikai vizsgálatokban a terápiát rendszerint folytatják a betegség progressziójáig. A bevacizumab alkalmazásának folytatását a progresszió túl még nem értékelték kiújult betegség esetén. A SOLO2 és a Study19 vizsgálatokban a progressziót RECIST v1.1 alapján határozták meg, de a betegek folytathatták az olaparibkezelést a progresszió túl is [62, 63]. A SOLO2 vizsgálat TFST- (time to first subsequent therapy) és PFS-előnyt mutatott. A NOVA és az

ARIEL3 vizsgálatokban [64] a PARP-gátló kezelést leállították progresszió esetén.

ESMO-ajánlás: Jelenleg a PARP-gátló kezelés hossza – az eredmények alapján – nem tisztázott. Érdemes azonban megfontolni a kezelés folytatását a progresszió túl is, a következő kemoterápiás vonal elindításáig, a kezelés lehetséges klinikai értéke miatt.

Platinakezelésre nem alkalmas petefészekrák (platinum-non-eligible ovarian cancer, PNEOC)

Azoknak a betegeknek, akiknél az előző platinaalapú kemoterápia mellett korai progresszió következett be, vagy a platinakezelést nem tolerálják, nem platinaalapú kezelést érdemes felajánlani, lehetőleg bevacizumabbal kombinációban.

Javasolt kemoterápiák: heti paklitaxel, PLD vagy topotekán. Szóba jöhet még a *per os* etopozid (Magyarországon nem elérhető), a tamoxifen, a gemcitabin, bár a várható kedvező hatás csekély [65]. Az NCCN-guideline alapján docetaxel, *per os* etopozid, *per os* ciklofoszamid, kapecitabin, doxorubicin, ifoszfamid, irinotekán, nab-paklitaxel, pemetrexed, vinorelbin, melfalán, topotekán+szorafenib, pazopanib és a hormonterápiák hatásosak lehetnek [3].

Ha a második platinamentes kezelés nem hoz eredményt, a további kemoterápiának nincs értelme, a multigénese patológiai vizsgálatokra alapozott kezelések, ha a beteg általános állapota (ECOG 0-1) lehetővé teszi, szóba jöhetnek.

Azon betegek, akik nem kaphatnak további platinaalapú kemoterápiát, de TFIp-értékük nagyobb mint 6 hónap, az OVA-301 vizsgálat alcsoportelemzése alapján terápiás előnyt élveztek PLD-trabectedin kombinációval az önmagában adott PLD-kezeléshez képest [66].

A bevacizumab magyarországi alkalmazási előírata alapján paklitaxellel, topotekánnal vagy pegilált liposzómás doxorubicinnel kombinálva a kiújult, platinarezisztens epiteliális petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális karcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott azoknál, akik korábban legfeljebb két különböző kemoterápiás kezelésben részesültek, és korábban nem részesültek bevacizumab- vagy egyéb VEGF-inhibitor-, illetve VEGF-receptort célzó kezelésben. Az NCCN-guideline *per os* ciklofoszamid+iv. bevacizumab alkalmazását is javasolja [3]. Platinakezelésre nem alkalmas betegek esetében nincsenek lezárt vizsgálatok PARP-inhibitor-kezeléssel, illetve fenntartó kezeléssel. Így PR vagy CR esetén sem ajánlhatók.

A kezelés időtartama

A nem platinaalapú vizsgálati protokollok rendszerint előírják, hogy a kezelést a progresszió (vagy toxicitás) kialakulásáig lehet folytatni. Az AURELIA vizsgálatban [53] a kemoterápiával kombinált bevacizumabkezelést a progresszió megjelenéséig folytatták.

Ajánlás 19.1: Nem platinaalapú kemoterápiák esetén a kezelés addig folytatható, amíg a kedvező klinikai hatás tart, és a terápia jól tolerálható.

Immunonkológiai stratégiák kiújult petefészekrákban

Az immunkezelés egy fejlődésben lévő, ígéretes terápiás megközelítés a petefészekrák területén, és jelentős az érdeklődés az immunellenőrzőpont-gátlók (checkpoint inhibitor) hatásával kapcsolatban ebben a betegségben. Tudjuk, hogy az immunrendszernek jelentős szerepe van a petefészekrákban, de az immunellenőrzőpont-gátló monoterápiával végzett vizsgálatokban csekély aktivitást tapasztaltak. Jelenleg nincs olyan immunkezelés, amely jóváhagyott indikációval rendelkezik, és szerepelne bármely terápiás irányelvben a kiújult petefészekrák kezelésével kapcsolatban [46].

Az aktív onkoterápia vége

Az NCCN-guideline és a tapasztalatok alapján PNEOC esetén, amennyiben 2-féle, nem platinaalapú kezelés mellett is progressziót tapasztalunk, nem érdemes újabb kemoterápiát indítani [3]. A kezeléseknél határt szab a beteg általános állapota, a mellékhatások (pl. csontvelő-elégtelenség, polineuropátia stb.), társbetegségek és a beteg hozzájárulása is.

Fontos, hogy mindezt előre tisztázzuk a beteggel, és lehetőség szerint a hozzátartozóival is, még a kezeléseket kezdetén.

SZUPPORTÍV ELLÁTÁS

A szupportív ellátás a diagnózistól és a stádiumtól független, segíti, támogatja a beteget és családját [67, 68]. Ha a betegút elején, korán beillesztésre kerül ez az ellátás, akkor növelheti a várható túlélést [69]. A szupportív ellátás célja az életminőség javítása, a tünetek, mellékhatások kezelése, a testi-lelki, pszichoszociális támogatás, de ide tartozik a rehabilitáció és a hospice is. Multidiszciplináris csapatmunkát és megfelelő kommunikációt igényel.

Ahogy a többi daganatos betegségnél, úgy a petefészekráknál is a kezeléseket alatti és ezek okozta testi-lelki működésbeli változásokkal (pl. szexuális problémák), valamint mellékhatásokkal találkozunk (fáradtság, fájdalom). Sokszor a pszichés tüneteket a testi tünetek okozzák, és fordítva. Ezért is fontos ezekkel foglalkozni [70].

Pszichoszociális támogatásként az intézményben dolgozó adott szakemberhez irányítás egy fontos lépés, amelynek sikeressége a kezeléseken való részvételt, a terápiához való hozzájárulást is meghatározza. Amennyiben az intézményi segítséget a beteg nem fogadja el, kommunikálni kell felé az egyéni támogatás megtalálásának fontosságát, nem csak rövid, de hosszú távon is, a krónikus állapot megélése, a kiújulás miatti félelem enyhítésére. A sorstárssal vagy sorstársakkal összekötés, betegszervezethez irányítás kedvezően befolyásolja mind a beteg, mind az orvos idejét, energiáját és hozzáállását [70].

A testi működésbeli változások, valamint a mellékhatások kezelése javítja az életminőséget és a terápiába, szakemberbe vetett bizalmat is. Fizikai és lelki eredetű problémák: szexualitás megváltozása (hormonváltozás okozta libidócsökkenés, testi problémák), művi menopauza, vizelet- és székletürítési akadályok, bélproblémák, fisztula, rossz étvágy, hányinger, neuropátia, fájdalom, alvászavar, düh, depresszió. Ezek fel-tárása és enyhítése külön ajánlást igényel [70].

KOMMUNIKÁCIÓ

Az információ hatalom, de a kommunikáció a megoldás (ESGO ENGAGE) [71]. A diagnózis felállításánál használunk „beteglapot”, amelyen lerajzoljuk a beavatkozást, leírjuk, meghatározzuk a kezelés fajtáját és a várható mellékhatásokat. Tájékoztassuk a témáról szóló, szakmai szempontból is ajánlott tájékoztató füzetekről, honlapokról. A kezeléseket alatt biztosítsunk időt a kérdéseknél, a mellékhatás-jelentésnek, ajánljunk szakembereket (multidiszciplináris team), irányítsunk – amennyiben van rá lehetőség, kérjünk időpontot azonnal a következő szakemberhez. Adjunk meg a betegnek olyan elérhetőséget, amelyet vészhelyzetben, fontos kérdés esetén hívhat, valamint a segítő szakemberek elérhetőségét is. Tájékoztassuk a beteget a génevizsgálat lehetőségéről. Beszéljük át a kontrollvizsgálatok idejét és menetét, mondjuk el, hogyan zajlanak a kezeléseket.

Ha a terápia már nem adható, irányítsuk hospice-ba vagy palliatív csapathoz. Amennyiben az életvégi stádiumban van a beteg, neki és/vagy hozzátartozóinak ajánljuk fel, hogy búcsúzzanak el. Adjuk vagy ajánljuk a betegszervezet által készített kiadványokat, amelyek a kommunikációt, az információhoz jutást támogatják.

Az orvosi kommunikáció legyen határozott, de empatikus, bizalmat és biztonságot adó. Kezelje a beteget partnerként [72].

Ajánlások:

- Prehabilitáció beillesztése.
- Intézményi pszichológushoz, dietetikushoz, gyógytornászhoz irányítás.
- Mind a pszichés, mind a fizikai problémák esetében célszerű betegszervezet bevonása.
- Betegszervezethez irányítás már a diagnózis felállításától.
- Szexuálterapeutához irányítás felajánlása.
- Hospice-szolgáltatás felajánlása.

A daganatos betegek ellátásával foglalkozó intézményekben az összes lehetőséget biztosítani kell a betegek számára.

A közlemény nem sérti a Helsink Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait.

IRODALOM

1. Updated recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-newly-diagnosed-epithelial-ovarian-carcinoma-treatment-recommendations>
2. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* 30:672–705, 2019
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 3.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/
4. Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4
5. Shih KK, Garg K, Soslow RA, et al. Accuracy of frozen section diagnosis of ovarian borderline tumor. *Gynecol Oncol* 123:517–521, 2011
6. Park HJ, Kim DW, Yim GW, et al. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 209:58.e1–8, 2013
7. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 357:176–182, 2001
8. Morice P, Joulie F, Camatte S, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 197:198–205, 2003
9. Powless CA, Aletti GD, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. *Gynecol Oncol* 122:536–540, 2011
10. Gouy S, Saidani M, Maulard A, et al. Staging surgery in early-stage ovarian mucinous tumors according to expansile and infiltrative types. *Gynecol Oncol Rep* 22:21–25, 2017
11. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Ann Oncol* 27:1994–2004, 2016
12. Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S, et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients. *Fertil Steril* 104:1319–1324, 2015
13. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:125–132, 2003
14. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm Trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95:105–112, 2003
15. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 116:301–306, 2010
16. Darai E, Fauvet R, Uzan C, et al. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update* 19:151–166, 2013
17. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 49:1905–1914, 2013
18. Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Ann Oncol* 25:1312–1319, 2014
19. Cheng A, Li M, Kanis MJ, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 144:215–222, 2017
20. Dewilde K, Moerman P, Leunen K, et al. Staging with unilateral salpingo-oophorectomy and expert pathological review result in no recurrences in a series of 81 intestinal-type mucinous borderline ovarian tumors. *Gynecol Obstet Invest* 83:65–69, 2018
21. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I, Sehouli J. A meta-analysis on the impact of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors with invasive implants. *Oncologist* 20:151–158, 2015
22. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 115:1234–1244, 2009
23. Vergote IB, Van Nieuwenhuysen E, Vanderstichele A. How to select neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in patients with stage IIIC or IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 34:3827–3828, 2016
24. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic Cancer Inter-Group (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 21:750–755, 2011
25. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 363:943–953, 2010
26. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 386:249–257, 2015
27. Michielsen K, Dresen R, Vanslebrouck R, et al. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. *Eur J Cancer* 83:88–98, 2017
28. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 13:1156–1161, 2006
29. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer* 27:1534–1542, 2017
30. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecologic Oncology quality indicators for advanced ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer* 26:1354–1363, 2016
31. Fotopoulou C, Concin N, Planchamp F, et al. Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update. *Int J Gynecol Cancer* 30:436–440, 2020
32. Burger V, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2473–2483, 2011
33. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2484–2496, 2011
34. Rouzier R, Gouy S, Selle F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 70:133–142, 2017
35. Garcia YGD, Juan A, Mendiola C, et al. Phase II randomized trial of neoadjuvant (NA) chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (Bev) in advanced epithelial ovarian cancer (EOC) (GEICO 1205/NOVA TRIAL). *J Clin Oncol* 35(15_suppl):5508, 2017
36. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 379:2495–2505, 2018
37. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 381:2391–2402, 2019
38. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 381:2416–2428, 2019
39. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 14:1020–1026, 2013
40. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:396–405, 2014
41. van der Burg ME, Onstenk W, Boere IA, et al. Long-term results of a randomised phase III trial of weekly versus three-weekly paclitaxel/platinum induction therapy followed by standard or extended three-weekly paclitaxel/platinum in European patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 50:2592–2601, 2014
42. Clamp AR, McNeish IA, Dean A, et al. ICON8: a GCIG phase III randomised

- trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: results of primary progression-free survival (PFS) analysis. *Ann Oncol* 28(Suppl 5):627, 2017
43. Crane EK, Sun CC, Ramirez PT, et al. The role of secondary cytoreduction in low-grade serous ovarian cancer or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 136:25–29, 2015
44. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 125:661–666, 2012
45. Geurts SM, de Vegt F, van Altena AM, et al. Considering early detection of relapsed ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 21:837–845, 2011
46. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 146:3–10, 2017
47. Baert T, Ferrero A, Sehouli J, et al. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol* 32:710–725, 2021
48. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: The Multicenter Intergroup study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 21:289–295, 2011
49. Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 385:2123–2131, 2021
50. Straubhar AM, Filippova OT, Cowan RA, et al. A multimodality triage algorithm to improve cytoreductive outcomes in patients undergoing primary debulking surgery for advanced ovarian cancer: A Memorial Sloan Kettering Cancer Center team ovary initiative. *Gynecol Oncol* 158:608–613, 2020
51. Lee CK, Simes RJ, Brown C, et al. A prognostic nomogram to predict overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 24:937–943, 2013
52. Raja FA, Counsell N, Colombo N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 24:3028–3034, 2013
53. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 32:1302–1308, 2014
54. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:779–791, 2017
55. Pignata S, Lorusso D, Joly F, et al. Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: the randomized phase 3 trial MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17. *J Clin Oncol* 36(15_suppl):5506, 2018
56. Pujade-lauraine E, Colombo N, Glasspool R, et al. OREO/ENGOT OV-38: a phase IIIB trial of olaparib maintenance retreatment in patients with epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 28(Suppl 5):2242, 2017
57. Liu JF, Brady MF, Matulonis UA, et al. A phase III study comparing single-agent olaparib or the combination of cediranib and olaparib to standard platinum-based chemotherapy in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *J Clin Oncol* 38(15_suppl):6003, 2020
58. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 28:3323–3329, 2010
59. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 24:4699–4707, 2006
60. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 361:2099–2106, 2003
61. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 139:10–16, 2015
62. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1274–1284, 2017
63. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 366:1382–1392, 2012
64. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 21:771–775, 2011
65. Pujade-Lauraine E, Banerjee S, Pignata S. Management of platinum-resistant, relapsed epithelial ovarian cancer and new drug perspectives. *J Clin Oncol* 37:2437–2448, 2019
66. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* 22:39–48, 2011
67. Fincham L, Copp G, Caldwell K, et al. Supportive care: experiences of cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 9:258–268, 2005
68. Lo SS, Buss MK. What is the difference between supportive and palliative care? *Asco Daily News*, July 3, 2019
69. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care. 5. Supportive Care Along the Survivorship Trajectory. Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research; Board on Health Care Services; Institute of Medicine; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington (DC): National Academies Press (US), 2016
70. https://malyvavirag.hu/sites/default/files/images/inline-images/malyvatukor_mehnyakrak_es_petefeszekrak_betegut_kutas_2019_tanulmany.pdf
71. <https://engage.esgo.org/discover/projects/>
72. Pilling J. Orvosi kommunikáció a gyakorlatban. *Medicina Könyvkiadó Zrt.*, 2018