

Az epitheliális petefészekdaganatok front line multimodális ellátása

Dr. Révész János^{1,2}, Dr. Dombovári Gergely¹, ¹B.A.Z. Megyei Kórház és Egyetemi Oktató kórház, ²Sugárterápiás és Klinikai Onkológiai Intézet

A magyarországi onkológiai ellátás és gyógyszerfinanszírozás újrastrukturálódása a klinikai onkológusok intenzívebb részvételét vonta maga után a petefészekrákos betegek gyógyszeres terápiájában. Míg a méhnyakrák esetében a primer és secunder prevenció eszközei magukban hordozzák az eradikáció lehetőségét, addig a petefészekrákok területén a műtéti technika, a gyógyszeres kezelések fejlődése a fejlődés útja: csak a két terápiás entitás megfelelően összehangolt alkalmazása vezethet el a kívánt terápiás eredményhez. A gyógyszeres terápiában a 90-es évek végére kristályosodott ki: a standard kezelés a paclitaxel-carboplatin kombináció. Napjainkban markáns előrelépést az angiogenesis gátlás terápiás alkalmazása hoz. A bevacizumab az első a biológiai terápiák sorában, melyek mögött már újabb angiogenezist befolyásoló hatóanyagok és prediktív biomarkerrel bíró terápiás eszközök állnak klinikai kutatási stádiumban.

The restructuring of Hungarian oncological attendance and medicinal financing resulted in the more intensive participation of clinical oncologists in the medicinal therapy of patients with ovarian cancer. While the means of primary and secondary prevention have developed in case of uterine cancer – with the possibility of eradication –, the improvement of surgical techniques and medicinal treatments may result in the decrease of mortality in ovarian cancer. The correspondence between surgical treatment and medicinal therapy has been the mostly studied ever in case of solid tumors, thus it is important to highlight that only the appropriately aligned application of the two therapeutic entities can lead to the desired outcome. It has become clear by the end of the 90s, that paclitaxel-carboplatin combination is the standard therapy in medicinal treatment. Alternative cytostatic treatments like IP treatment and triplets were not breakthroughs. The dose intensive treatment increased the survival rates besides good tolerability, however study results require further confirmation. Neoadjuvant therapy should be considered in case of patients with advanced and metastatic disease in selected cases. Recently, therapeutic use of angiogenesis inhibition comes with significant improvement. Bevacizumab is the first of biological therapies, which are already supported by newer active ingredients influencing angiogenesis and by therapeutic methods with predictive biomarkers, both being under clinical research.

ÁLTALÁNOS MEGFONTOLÁSOK

A petefészekdaganat a női nemi szervi daganatok incidenciáját tekintve második, míg mortalitási adatait tekintve első a rákregiszter adatai alapján [1]. Hatékony szűrőmódszerrel jelenleg nem rendelkezünk, s az ilyen irányú klinikai vizsgálatok is a korai felismerést tűzik ki célul [2], mely eredményezheti a mortalitás csökkenését, azonban az incidenciát nem befolyásolja. A betegség kórlefolyása általában hosszú, melynek során több műtetre, szisztémás gyógyszeres kezelésre kerül sor [3]. A terápia menedzsment taktikai döntések sorozata: a műtét indikációjának és kiterjesztésének kérdése, a recidíva kritériumainak értelmezése, a helyes gyógyszerválasztás, a gyógyszerelés időbelisége, a kezelés kiszolgáltatásának minősége, az adaptív szupportáció folyamatos mérlegelést igényel. Különös súllyal esik latba, hogy a műtéti ellátás és a gyógyszeres terápia körültekintő, gondos összehangolása hozhatja csak meg a beteg számára a legjobb terápiás eredményt s ennek megvalósításában döntő, hogy a kezelés arra szakosodott centrumban történjék. A terápia menedzsmentnek, a fent említett taktikai döntéseknek interdiszciplináris konszenzuson kell alapulniuk. Publikációinkban azokat a klinikai vizsgálatokat, gyakorlati megfontolásokat emeljük ki, melyek leginkább segíthetik kollégáink munkáját. Terjedelmi okokból a témát két részre bontottuk. Jelen írásunk a primeren diagnosztizált megbetegedések gyógyszeres terápiájával foglalkozik, míg a recidívák gyógyszeres kezelésére, s a hazai ellátás specifikumaira egy későbbi publikációban térünk vissza.

CYTOSTATIKUS TERÁPIA A PRIMER ELLÁTÁS SORÁN

Napjaink terápiás gyakorlatának alapjait a platina vegyületek kulcsszerepének felismerése, valamint a paclitaxel petefészekrák indikációban történő regisztrációja alapozta meg [4]. A GOG 111 vizsgálat történeti jelentőségű, mely bizonyította, hogy a paclitaxel-cisplatin kombinációval kedvezőbb remissziós arány és progressziómentes túlélés (PFS) érhető el, mint a korábbi standard kezelést képviselő cyclophosphamide-cisplatin kombinációval. A klinikai vizsgálat során a betegek 70%-nál igazolódott klinikai előny, az experimentális karon a median PFS értéke elérte a 13 hónapot. A tolerabilitást leginkább limitáló tényező a cisplatin tulajdonítható nephrotoxicitás volt, ezért felmerült a kérdés: van-e lehetőségünk kevésbé toxikus platina vegyület alkalmazására a hatékonyság megőrzése mellett. A GOG 158 [5] vizsgálat igazolta, hogy a cisplatin helyettesítése a kevésbé nephrotoxi-

kus carboplatin, valamint a kezelés időtartamának csökkentése (24 vs. 3 óra) a tolerabilitást javítja, a klinikai hatékonyságot megőrzi, s a kezelés kivitelezése kevésbé megterhelő úgy a beteg, mint az ellátó rendszer számára. Mindezek alapján a hámeredetű petefészekrákos betegek primer kezelésének standard kemoterápiás protokollja a paclitaxel-carboplatin protokoll [6], melyet ma már bizonyos esetekben bevacicumabbal egészítünk ki (lásd később). Míg a kezelés indikálásának feltétele a patológiai diagnózis, valamint a korrek staging, a maximális hatékonyság szorosan kapcsolódik a műtéti cytoredukció mértékéhez.

FIGO Ia és Ib stádium (G 1) mellett kedvező a kórlefo-lyás: még akkor is, ha a műtétet nem követi kemoterápia, 80%-ot meghaladó 5 éves recidivamentes túlélés várható. Ezekben a korai stádiumokban is indokolt adjuváns kemoterápia végzése G2 vagy G3 differenciáltság, illetve clear-cell szövettani forma esetén [4, 6]. A kemoterápiás kezeléstől történő eltekintés legalább olyan súlyú döntés, mint annak javallata. Éppen ezért a klinikai gyakorlatban célszerű második patológiai szakvélemény kikérése, a műtéti leírás gondos áttekintése, konzultáció a műtétet végző kollégával, a műtét előtti és utáni tumor markerek rögzítése, értékelése. A korábbiakban jelzett, nagyon korai stádiumoktól eltekintve, mai terápiás gyakorlatunk alapját képezi a standard 6 ciklus paclitaxel-carboplatin kezelés [7] (175 mg/m² és carboplatin AUC 6-5, 21 naponként ismételve, intravénás gyógyszerbevitel). A hatékony és immáron biztonságos standard kezelési modell kialakítását követően a hatékonyság fokozása volt a cél. Az útkeresés négy irányban folytatódott tovább: dózis intenzitás fokozása, intraperitoneális kezelés, tripletek vizsgálata, valamint új platina tartalmú kombinációk kipróbálása.

Az epitheliális petefészekrákos dózis intenzív [8] kezelésére vonatkozó releváns tanulmány a JGOG 3016: A vizsgálatba primeren diagnosztizált, kemoterápia naív FIGO II-IV stádiumú betegek kerültek bevonásra, s annak protokollja szerint a standard kar "klasszikus" paclitaxel+carboplatin kezelését hasonlították össze a carboplatin AUC 6, 3 hetente + paclitaxel 80 mg/m² hetente, azaz ciklusonként három alkalommal – adagolási formával. Fontos megjegyezni, hogy ezzel a paclitaxel összdózisa ciklusonként 175 mg/m²-ről 240 mg/m²-re növekedett. A protokoll alkalmazása megnövelte a primer remisszió időtartamát 17,2 hónapról 28 hónapra a hagyományos kezelésben részesült kontrollcsoporthoz képest. [9]. A késői követési adatok alapján [10] az öt éves túlélésben is szignifikáns különbség mutatkozott a vizsgálati kar előnyével: 58,7% vs. 51,1%. Az alcsoport analízis szerint a kezelés előnye csak azon betegek esetében érvényesül, akiknél a primer műtét során a hasban 1cm fölötti daganat reziduum maradt vissza. A mellékhatások vonatkozásában mindössze két tényező, az anémia és a fáradékonyság volt gyakoribb a dózis intenzív kezelés során. További alternatíva a standard kezelés kiegészítése harmadik cytostatikus hatóanyaggal. Természetesen ebben az irányban is történtek vizsgálatok (GOG 887, GOG 0182, AGO-OVAR 9), azonban a toxicitási paraméterek kedvezőtlen változása mellett a hatékonyságot nem sikerült érdemben fokozni [11].

ÚJ PLATINA BÁZISÚ KOMBINÁCIÓK A FRONT LINE TERÁPIÁBAN

2005-ben a NICE az epitheliális petefészekrákok platina-mentes, másodvonalon történő kezelésére gold-standardként fogadta el a pegilált liposomális doxorubicin alkalmazását és alig egy évvel később a Calypso vizsgálat már igazolta a platina kombináció hatékonyságát a recidivák esetén. Az MITO 2 kétkarú, prospektív randomizált, fázis III-as vizsgálat célja a carboplatin és pegilált liposomális doxorubicin (PLD) kombinációnak első vonalban történő alkalmazása, a hatékonyság és a tolerabilitás összehasonlítása a standard carboplatin-paclitaxel kezeléssel. A vizsgálatba 810 újonnan diagnosztizált I/c-IV stádiumú beteget vontak be. Az elsődleges végpont, mely a non-inferioritás volt a progresszió-mentes túlélés vonatkozásában, teljesült: a standard karon ez az érték 16,8 hónapnak, a vizsgálati karon 19 hónapnak adódott. A teljes túlélés a standard karon 53,2 hónap, a vizsgálati karon pedig 61,6 hónap, míg az objektív válaszadási ráta a standard karon 59% vs. 57% volt [12]. A toxicitás vonatkozásában a leglényegesebb különbség a két kar között a hematológiai mellékhatások területén mutatkozott. A standard karon az anémia 4%-os, a vizsgálati karon 10%-os gyakorisággal fordult elő, a thrombocytopenia 2% ill. 16%, mindkét esetben a különbség szignifikánsnak adódott. A nem hematológiai mellékhatások közül a bőr toxicitás gyakoribb volt a pegilált-liposomális doxorubicin alkalmazásakor (2%, vs. 0%), míg a neurotoxicitás a standard kezelésnél 3%-ban fordult elő, a vizsgálati karon ez 0,3% volt. Bár a vizsgálat igazolta a kandidáló készítmény non-inferioritását, a hematológiai mellékhatások miatt első vonalban továbbra sem változott a standard. Mégis felmerül a kérdés: kinek gondolkodjunk pegilált liposomális doxorubicin-carboplatin kombináció alkalmazásán? Olyan, főként korai stadiumú betegek esetében képezheti megfontolás tárgyát, ahol az esetleges várható neuropathiás szövődmények fokozott súllyal esnek latba pl. életvitelük szempontjából, vagy a már megkezdett kezelés során a paclitaxellel szemben intolerancia, gyógyszerallergia észlelhető.

INTRAPERITONEÁLIS KEMOTERÁPIA

Az intraperitoneális gyógyszerbevitel alapját farmakokinetikai megfontolások, elsősorban az iv. adagolás "hiányosságai" teremtették meg. Mind a sebészeti, mind a gyógyszeres ellátásban a klinikus számára a legnagyobb kihívást és egyben a legtöbb kudarcélményt a peritoneális metasztázisok ellátása jelenti. Egy peritoneális gyógyszerbevitel, melynek során a hatóanyag "direkt" kontaktust képez a tumor sejttel, elvileg fokozhatja a hatékonyságot. Másik megfontolási szempont a hematológiai toxicitás kérdése, melynek mérséklődését ugyancsak vártuk az IP adagolástól. Jelenleg több olyan tanulmány ismert, melyek eredményei alapján a standard kezeléssel szemben mind a teljes túlélés, mind a progressziómentes intervallum kedvezőbb és a halálozás rizikóját 20-25%-al csökkentette az IP alkal-

mazás a klasszikus kezelésekhez viszonyítva [13, 14, 15], azonban a toxicitás jelentős fokozódása mellett. A hatékonyságbeli előny – a várakozásokkal ellentétben, – a kis (1 cm alatti) daganatresiduummal operált betegek esetében érvényesült. Elsősorban a kezelés technológiájának nehézsége, az állandó port-tal kapcsolatos problémák miatt a kezelési metodika nem honosodott meg Európában, de az Egyesült Államokban válogatott esetekben relative gyakran élnek vele. Az IP kemoterápia bízható formája az intraoperatív kezelés, melyet gyakran hyperthermiával kombinálnak. Ennek bővebb tárgyalása meghaladja jelen publikáció terjedelmi korlátait, ám a jövő terápiás lehetőségei között, erősen szelektált beteganyag esetében feltétlenül számon kell tartanunk.

NEOADJUVANCIA A PRIMER ELLÁTÁSBAN

Az előrehaladott petefészek daganatok ellátásában egyértelmű cél, hogy az elsődleges sebészi beavatkozás a maximális citoredukcióra törekedjen. Még rendkívül jó operatív eredményekkel rendelkező intézetek esetében is a maximálisan elérhető citoredukció mértéke 40-70% között mozog [16]. A primer ellátás talán legkritikusabb kérdése: mi történjen azokkal a betegekkel, akiknél részben teherbíró képességük, részben tumor státuszuk nem teszi lehetővé a teljes műtéti tumorredukciót? Az ő esetünkben jelenthet megoldást a neoadjuváns kezelés, majd ún. intervallum laparotomia végzése és ezt követően a kezelés komplettálása. Vergote és mtsai [16] 670 III/c. vagy IV. stádiumú, epitheliális ovárium karcinómás beteg kórtörténetét vizsgálták prospektív módon. A vizsgálatban primeren sebészeti beavatkozáson átesett betegek vettek részt, akiknél azonban csak 41,6%-ban sikerült optimális nyílt hasi műtétet végezni. A szuboptimális műtétekből adódóan a betegek 58,4%-nál 3 ciklus kemoterápiát követően ismételt műtéti beavatkozás, maximális citoredukció, majd további 3 ciklus kemoterápia történt. A vizsgálat során a két betegcsoportban összehasonlították a műtéti szövődmények előfordulásának gyakoriságát, valamint a betegség progressziójáig eltelt időt. Az eredmények alapján az derült ki, hogy a műtéti szövődmények aránya lényegesen magasabb volt az elsődlegesen szuboptimálisan operált betegek esetében. A 8 éves utánkövetés alatt a két betegcsoport között nem találtak érdemi különbséget sem a kiújulásig eltelt időtartam, sem a teljes túlélés vonatkozásában. A jelenleg csak kongresszusi előadásokban ismertetett előzetes adatokból úgy tűnik, megerősítik a neoadjuvancia helyét az epitheliális petefészekdaganatos beteg ellátásában. Várjuk a Chorus (neoadjuváns kezelés és műtét vs. primer műtét és kemoterápia) és a Rosia (bevacizumab neoadjuváns alkalmazása) vizsgálatok eredményeinek publikálását. Fontos szemléletbeli változás előtt állunk: míg eddig a primer műtét optimalitását helyeztük előtérbe, napjainkban a primer ellátás optimalitásáról kell beszélnünk. Hogyan érhetjük el a legjobb életminőség mellett a legnagyobb arányban, hogy az elsődleges ellátás tumormentességet biztosítson a betegnek: primer műtét és kemoterápia vagy neoadjuvancia és műtét útján. Ez a

kulcsdöntés az előrehaladott petefészekrákos betegek kezelési stratégiájának felépítésekor [17].

ANGIOGENEZISGÁTLÁS A FRONT LINE TERÁPIÁBAN

A VEGF gátlás klinikai alkalmazásának alapját az a tény teremtette meg, hogy az epitheliális petefészekdaganatok 95%-ban VEGF overexpresszió észlelhető [18]. A bevacizumab indikáció bővítését két fázis III klinikai vizsgálat alapozta meg. A GOG 0218 vizsgálat [19] munkahipotézise szerint a kemoterápiával még nem kezelt, előrehaladott vagy metasztatikus petefészekrákból szenvedő betegeknél a jelenleg gold standardnak számító carboplatin-paclitaxel kemoterápiát angiogenezis gátlóval kiegészítve a terápiás hatékonyság fokozható. A vizsgálatba 1873 olyan beteg volt bevont, akik első lépésként sebészeti beavatkozáson estek keresztül. Valamennyi betegnél III/c vagy IV. stádiumú epitheliális eredetű ovárium-, primer peritoneális vagy a petevezetőből kiinduló daganatot diagnosztizáltak. Az esetek 34%-nál optimális, míg további 40%-nál szuboptimális műtét történt, a betegek 26%-nál azonban már a diagnózis felállításakor metasztatizist észleltek. A vizsgálat során a betegeket 3 vizsgálati karra randomizálták: az első vizsgálati karon a betegek a standard carboplatin-paclitaxel kemoterápiás kezelésben részesültek 6 ciklusban, placebóval kiegészítve. A második karon a korábban említett terápia mellé bevacizumab-ot adtak 15mg/testsúlykg dózisban, a harmadik karon a fenti kezelés tovább folytatódott fenntartó bevacizumab kezelés formájában úgy, hogy a kezelés teljes időtartama 15 hónap volt. A vizsgálat célja a hatékonyság tekintetében a progressziómentes túlélés, másodlagos végpontként a teljes túlélés, ill. a biztonsági paraméterek feltárása volt.

A vizsgálat során a progressziómentes túlélést kétféleképpen értékelték. Az elsődleges definíció szerint a progresszió lehetett: kémiai-radiológiai-klinikai. Ennek alapján a PFS a standard karon 10,3 hónap, a kombinációs karon 11,2 hónap, a tartós kombinált karon pedig 14,1 hónapnak bizonyult. Ez utóbbi kar esetében a javulás szignifikáns volt a standard carboplatin-paclitaxel kemoterápiához viszonyítva. Amennyiben a progressziómentes túlélést a RECIST szerint értékelték (cenzorált analízis), a standard kar esetében 12 hónapnak, míg a harmadik karon ez 18 hónapnak adódott. A különbség ebben az esetben is szignifikáns volt. A vizsgálat másodlagos hatékonysági végpontja – teljes túlélés – nem teljesült. A biztonságosság vonatkozásában: jelen klinikai vizsgálat során a bevacizumabra, valamint a kemoterápiára jellemző mellékhatásokon kívül egyéb nem kívánatos hatást nem észleltek. Fentiek alapján a vizsgálat legfőbb megállapítása: a carboplatin-paclitaxel standard kemoterápiás kezelés bevacizumab kezeléssel kombinálva, majd azt követően fenntartó bevacizumab kezeléssel folytatva azonos életminőség mellett hatékonyabb, mint a korábbi standard kemoterápiás kezelés a magas kockázatú betegek esetében.

Az ICON7 klinikai vizsgálat [20] munkahipotézisét a GOG0218 klinikai vizsgálat szolgáltatta. A vizsgálatot a regisztrációs hatóság kezdeményezte abból a célból, hogy

megtudjuk: a betegek hogyan reagálnak a kezelésre a bevacizumabot 7,5 mg-os dózisban 12 hónapig alkalmazva, továbbá korai I. és II. stádiumú, de magas kockázatú betegek számára jelent-e terápiás előnyt az angiogenesis gátlás. 1528 beteg került bevonásra, 10%-uk I. ill. II/a. stádiumú, magas kockázatú Grade 3-as vagy „clear cell” hisztológiai paramétereikkel, a fennmaradó 90% III/b ill. IV. stádiumú megbetegedéssel, dominánsan szerózus szövettani képpel. A vizsgálati karokra a randomizáció 1:1 arányban történt. Az standard karon a betegek paclitaxel-carboplatin kezelést kaptak, míg a vizsgálati karon a fenti kezelést egészítették ki bevacizumabbal úgy, hogy a betegek a 6. ciklus kemoterápiát követően is további 12 ciklusnyi bevacizumab kezelésben részesültek. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés, a másodlagos végpontok az objektív válaszadási arány, a teljes túlélés, a kezelés biztonságossága, továbbá az életminőség vizsgálatai voltak. A progressziómentes túlélés a kemoterápiás karon 17,3 hónap volt, míg a bevacizumabbal kiegészített karon ez 19 hónapra adódott, a különbség szignifikánsnak mutatkozott. Az elvégzett alcsoport analízisek szerint a hatékonyságbeli előny a magas kockázatú betegek esetében kiemelkedő: PFS 10,5 hónap vs. 15,9 hónap.

A fent ismertetett két vizsgálat adatai alapján mind klinikai, mind farmakológiai értelemben jelenleg a legfejlettebb terápiás kombináció a korábbi standard paclitaxel-carboplatin együttes alkalmazása bevacizumabbal a FIGO III B, III C és IV stádiumú epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinóma első vonalbeli kezelésére [21].

MEGBESZÉLÉS

Fejlett terápiás eszköztárunk ellenére is, a petefészekrákban megbetegedettek döntő többségét daganatos halálozás miatt veszítjük el. A halálozási adatok javulása a korai felismeréstől és a kezelési metodikák fejlődésétől, a rendelkezésre álló terápiás eszközök adekvát alkalmazásától várható. Minden gyógyszeres kezelés alapja az adekvát műté-

ti ellátás, mely a maximális tumorredukcióra, a macroscopos postoperatív tumormentességre törekszik. A gyógyszeres terápia bázisa jelenleg is a paclitaxel-carboplatin kombináció. Az adjuváns kezelés mellőzése csak szelektált beteganyag esetében képezheti megfontolás tárgyát (FIGO I a-b G1, non clear cell), s különös körülményt igényel. Magasabb stádiumokban III/a-ig a gold standard alkalmazandó. III/b-IV előrehaladott illetve metasztatikus esetekben a bevacizumabbal történő kombinált kemoterápia biztosítja a legjobb terápiás eredményeket.

Alternatív lehetőségként merül fel intolerancia, allergia esetén egyéb platina kombináció alkalmazása. Az intraperitoneális kemoterápia válogatott beteganyag esetében javulást hozott a túlélési eredményekben, a főként portál kapcsolatos szövődmények nem tették lehetővé széles körben történő elterjedését. A magas kockázatú, előrehaladott, illetve metasztatikus betegek esetében a műtéti ellátás megkönnyítése érdekében mérlegelendő a neoadjuváns kezelés. A cytostatikus terápia eszközeinek kimerülése maga után vonta a biológiai támadáspontok kutatását, melyek közül a VEGF gátlás, a bevacizumab alkalmazása ugyancsak a magas kockázatú betegek esetében javította a túlélési paramétereket.

Napjaink onkofarmakológiai fejlődése a gyógyszergyártók kezében van. Az epithelialis ovarium daganatokhoz köthető ismeretek intenzíven fejlődnek. A fejlesztések irányait dominánsan meghatározó tényezők: a piaci szegmens nagysága és a rendelkezésre álló molekuláris patológiai ismeretek. A női nemi szervek rosszindulatú daganatainak incidencia adatai nem összevethetők a tüdő- vagy emlő daganatok esetében észleltekkkel. A patológusok és molekuláris farmakológusok aktivitása most hozza meg az első, a klinikai kutatásban és mindennapi gyakorlatban is alkalmazható eredményeket a nőgyógyászati tumorok ellátásában. Az angiogenesis gátlás újabb lépcsője az angiopietin gátlók fejlesztése, míg a személyre szabott célzott terápia első lépését jelzi a PARP inhibitorok sikeres klinikai fejlesztése.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] <http://www.oncol.hu/rakreg/stat3/index.html>
- [2] Kim N Danforth, ScD, Theresa M Im, at al: Addendum to Screening for Ovarian Cancer: Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement MPH AHRQ Publication No. 12-05165-EF4 April 2012
- [3] Kim K, Hernlund E, Hernadi Z, Révész J: Treatment patterns, healthcare utilization, and costs of ovarian cancer in Central and Eastern Europe using a Delphi panel based on a retrospective chart review, *Int J Gynecol Cancer*, 2013 Jun; 23(5):823-32
- [4] McGuire, WP, Ozols, RF: Chemotherapy of advanced ovarian cancer, *Semin Oncol*, 25: 340-349, 1998.
- [5] Bookman, MA, Greer, BE Ozols, R.F: Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. paclitaxel plus cisplatin (GOG 158) and an update on GOG 0182 and ICON 5. *Int. J. Gynecol, Cancer*, 2003, 13(6) 735.
- [6] Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, at al: 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference, *Int J Gynecol Cancer*, 2011 May. 21/4 750-5
- [7] Hernádi Z: *Nőgyógyászati Onkológia*. Therapia Kiadó, Budapest, 2004. 132.o
- [8] Sibylle Loibl, Tomas Skacel, Valentina Nekljudova, at al: Evaluating the impact of Relative Total Dose Intensity (RTDI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic bre-

- ast cancer- a pooled analysis, *BMC Cancer*, 2011, 11:131
- [9] Isonishi S, Yasuda M, Takahashi F, et al: Randomised phase III trial of conventional paclitaxel and carboplatin versus dose dense weekly paclitaxel in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: Japanese Gynecologic Oncology, *J. Clin Oncol*, 2008; 26 (Suppl)/abstract 5506.
- [10] Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S: Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Japanese Gynecologic Oncology Group, Lancet Oncol*, 2013 Sep; 14(10):1020-6.
- [11] Prof. Dr. Hernádi Zoltán: A petefészekrák multimodális kezelési stratégiája – jelenlegi lehetőségek és perspektívák, *Onkológia*, 2013/2 71-76.o
- [12] Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al: Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial, *J ClinOncol*, 2011 Sep 20; 29(27):3628-35.
- [13] Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al: Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer, *N Engl J Med*, 1996/335:1950–1955.
- [14] Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, et al: Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group, *J Clin Oncol*, 2001/19:1001–1007.
- [15] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer, *N Engl J Med*, 2006 Jan 5; 354(1):34-43.
- [16] Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. N Engl J Med*. 2010 Sep 2; 363(10):943-53
- [17] Martinek IE, Kehoe S: When should surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer take place? *J Oncol*, 2010; 2010:852028
- [18] Burger RA: Role of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of gynecologic malignancies, *J Gynecol Oncol*, 2010 Mar; 21(1):3-11.
- [19] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer, *N Engl J Med*, 2011; 365: 2473-83.
- [20] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al: A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer, *N Engl J Med*, 2011; 365: 2484-96.
- [21] NCCN Guidelines for Patients, version 3. 2012. <http://www.nccn.com/images/patient-guidelines/pdf/ovarian.pdf>.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. Révész János felsőfokú tanulmányait 1989-ben a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen kezdte, általános orvossá 1995-ben avatták. Egy év általános sebészeti munka után a B.A.Z. Megyei Kórház Szülészeti Nőgyógyászati Osztályán helyezkedett el szakorvosjelöltként, majd 2001-ben a Semmelweis Egyetem I. sz. Női

Klinikáján szakvizsgát tett, melynek megszerzése után anyaintézményének Onkológiai Osztályán kezdett dolgozni, ahol elsősorban női nemi szervi daganatos betegekkel foglalkozott. Klinikai onkológiából 2003-ban az Országos Onkológiai Intézetben, majd 2007-ben Klinikai Farmakológiából a Semmelweis Egyetemen tett szakvizsgát. Több tanulmányúton és posztgraduális képzésen vesz részt az Egyesült Államokban és Nagy-Britanniában, ahol főként ipari farmakológiával és kórház managementtel foglalkozik. 2005-2011 között az Országos Gyógyszerészeti Intézet Orvosbiológiai Főosztályának konzulense, daganatterápiás készítmények hazai és nemzetközi törzskönyvezési folyamatainak regulátoraként. Munkahelyén 2005-ben adjunktussá, majd 2011-ben főorvossá nevezték ki. Jelenleg a

B.A.Z. Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Klinikai Onkológiai és Sugárterápiás Centrumában dolgozik 2014 októbertől centrumvezető főorvosként. A Magyar Klinikai Onkológusok Társaságának elnökségi tagja. Tagja a Magyar Onkológusok Társaságának (MOT), a Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társaságának (MAGYOT), az Európai Onkológus társaságnak (ESMO) és az Amerikai Onkológus Társaságnak (ASCO).



Dr. Dombovári Gergely a Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Karán általános orvosi diplomát szerzett 2001-ben, majd 2001-2008 között Egerben, a Markhot Ferenc Kórház Belgyógyászati/Haematológiai osztályán dolgozott. Belgyógyászból 2006-ban a Debreceni Egészségtudományi Egyetemen, Klinikai Onkológiából 2009-ben az Országos Onkológiai Intézetben szakvizsgázott. 2008-tól dolgozik jelenlegi munkahelyén, a B.A.Z. Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórházban, 2012-től adjunktusként, jelenleg a Klinikai Kutatási Részleg vezetője.