

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со
карцином на јајници, тубарен карцином или
примарен перитонеален карцином**

(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” – Скопје
08/2023**

Тука спаѓаат сите хисто-патолошки типови кои оригинираат и се локализирани на овариумите, тубите и перитонеумот.

- Carcinosarcoma (Malignant Mixed Müllerian Tumors)
- Clear Cell Carcinoma of the Ovary
- Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer
- Grade 1 Endometrioid Carcinoma
- Less Common Ovarian Cancers
- Low-Grade Serous Carcinoma
- Malignant Germ Cell Tumors
- Malignant Sex Cord-Stromal Tumors
- Mucinous Carcinoma of the Ovary
- Ovarian Borderline Epithelial Tumors (Low Malignant Potential)

Манифестна клиничка презентација на палпабилна пелвична/абдоминална маса, појава на асцит, дистензија на абдоменот и/или појава на абдоминална симптоматологија (болки во stomachot, осет на преполнетост, отежната исхрана, отежнато празнење и уринарна симптоматологија – поставува индикација за понатамошни иследувања.

Иследувања:

- клинички преглед на абдоменот,
- ултразвук (ЕХО-преглед),
- КТ/МР според клиничка индикација.
- Ртг-на бели дробови,
- крвна слика со комплетна лабораторија (хепатални проби),
- Ca-125 или други биомаркери според клиничка индикација.
- евалуација на перформанс статус и исхрана,
- иследувања на Гастро-интестиналниот тракт доколку е индицирано
- фамилијарна историја (анамнеза)
- консултација со гинеколошки онколог за клинички сомнителни лезии

Третманот што следува е оперативен (најчесто хистеректомија со билатерлна салпинго-оофоректомија – НТА cum BSO) со опција за презервирање на фертилитет или не.

Кај пациентки кои не се кандидати за директен оперативен третман, се прави проценка од страна на гинеколошки онколог – хистопатолошка потврда на болеста (биопсија преферирана) и лапароскопска евалуација за одредување на можноста за хируршка ресекција. Доколку пациентката не е за оперативен третман со оптимална циторедукција, тогаш истата се планира за неoadjuvantна хемотерапија, како и евалуација на генетски ризик, герминативни и соматски иследувања (ако претходно не се спроведени) – BRCA 1 и 2, LOH (губење на хетерозиготноста) или HR (хомолошка рекомбинација) статус за опсежноста на бенефитот на PARPi терапијата во случај на отсутност на BRCA 1 и 2 герминативната линија.

Неoadјувантна хемотерапија според претходна хистопатолошка верификација.

При добар одговор на терапијата се спроведува оперативен зафат (HTA cum BSO) и циторедукција.

Во ситуација на стабилна болест се прави или оперативен зафат (HTA cum BSO) и цитередукција или се продолжува со хемотерапија (со вкупно најмалку 6 курса)

Во случај на прогресивна болест, се продолжува со друга линија на хемотерапија, се вклучува во студија или се префрла на најдобра супортивна нега.

1. Епителиелен оваријален карцином

1.1 Примарен третман

IA, IB – стадиум

Во случај на NG2 (Grade 2) ендометроиден карцином, пациентката се остава на следење или се аплицира платина-базирана адјувантна хемотерапија (за болест од стадиум 1).

Во случај на NG3 (Grade 3) ендометроиден карцином/high grade серозен карцином, тогаш се аплицира платина-базирана адјувантна хемотерапија (за болест од стадиум 1).

IC – стадиум

Во случај на NG2/3 (Grade 2/3) ендометроиден карцином/high grade серозен карцином, тогаш се аплицира платина-базирана адјувантна хемотерапија. (за болест од стадиум 1).

| PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Primary Systemic Therapy Regimens ^c - Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal See Evidence Blocks on OV-C (EB-1) AND OV-C (EB-2) | | | |
|---|--|---|---|
| Primary Therapy for Stage I Disease | Preferred Regimens | Other Recommended Regimens | Useful in Certain Circumstances |
| <ul style="list-style-type: none"> High-grade serous Endometrioid (grade 2/3) Clear cell carcinoma^d Carcinosarcoma^d | <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} | <ul style="list-style-type: none"> Carboplatin/liposomal doxorubicin Docetaxel/carboplatin | For carcinosarcoma: <ul style="list-style-type: none"> Carboplatin/ifosfamide Cisplatin/ifosfamide Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f |
| Mucinous carcinoma (stage IC) ^d | <ul style="list-style-type: none"> 5-FU/leucovorin/oxaliplatin Capecitabine/oxaliplatin Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} | <ul style="list-style-type: none"> Carboplatin/liposomal doxorubicin Docetaxel/carboplatin | <ul style="list-style-type: none"> None |
| Low-grade serous (stage IC)/Grade I endometrioid (stage IC) ^{d,e} | <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± maintenance letrozole (category 2B) or other hormonal therapy (category 2B)^h Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B) | <ul style="list-style-type: none"> Carboplatin/liposomal doxorubicin Docetaxel/carboplatin Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B) | <ul style="list-style-type: none"> None |

II, III, IV – стадиум

Се аплицира платина-базирана адјувантна хемотерапија. (за болест од стадиум 2-4).

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Primary Systemic Therapy Regimens^c - Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal

[See Evidence Blocks on OV-C \(EB-1\) AND OV-C \(EB-2\)](#)

| Primary Therapy for Stage II–IV Disease (See Principles of Maintenance PARPi Therapy on OV-C, 3 of 11) | | | |
|--|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • High-grade serous Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma^d • Carcinosarcoma^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • IP/IV paclitaxel/cisplatin (for optimally debulked stage II–III disease) • For carcinosarcoma: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin/ifosfamide ▶ Cisplatin/ifosfamide ▶ Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f |
| Mucinous carcinoma ^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumabⁱ (category 2B for bevacizumab) • Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumabⁱ (category 2B for bevacizumab) • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |
| Low-grade serous/Grade I endometrioid ^{d,e} | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± maintenance letrozole (category 2B) or other hormonal therapy (category 2B)^h • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) • Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f • Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B) | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |

1.2 Пост-примарен третман

1. Кај оние пациентки кои НЕ ПРИМАЈЕ Bevacizumab во склоп на примарниот третман (со BRCA 1/2 wildtype или непознато),

- Имале комплетен одговор или непостоење на дефинитивен доказ за постоење на болест, тогаш се оставаат на следење.

- Кај оние кои имале парцијален одговор или се аплицира Niraparib или терапија за перзистентна болест/повратна болест.

- Оние пациентки кои манифестирале стабилна болест или прогресија продолжуваат со аплицирање на терапија за перзистентна/повратна болест.









- Оние со присутна герминативна или соматска мутација на BRCA 1/2, а имале комплетен ил парцијален одговор на примарниот третман, се оставаат на следење (само за 2 стадиум на болест), а кај повисоките стадиуми се аплицира Olaparib/Niraparib. Во случај на

стабилна болест или прогресија, тогаш се продолжува со аплицирање на терапија за перзистентна/повратна болест.

2. Кај оние пациентки кои ПРИМАЈЕ Bevacizumab во склоп на примарниот третман (со BRCA 1/2 wildtype или непознато), а имале комплетен или парцијален одговор на примарниот третман (со HR-статус профиециентен или непознат) се продолжува со Bevacizumab. Кај дефициентен HR-статус се продолжува со Bevacizumab + Olaparib. Кај оние со манифестна болест или прогресија, се продолжува со терапија за перзистентна болест/повратна болест.

- Оние со присутна герминативна или соматска мутација на BRCA 1/2, а покажале комплетен или парцијален одговор, продолжуваат со Bevacizumab + Olaparib (Категорија 1 на доказ) или Olaparib или Niraparib. Оние кои имале манифестна болест или прогресија, кај нив се продолжува со терапија за перзистентна болест/повратна болест.

EVIDENCE BLOCKS FOR MAINTENANCE AFTER FIRST-LINE PRIMARY/ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR STAGE II-IV HIGH-GRADE SEROUS OR GRADE 2/3 ENDOMETRIOID DISEASE, FOR PATIENTS IN CR/PR (OV-5) AND (OV-C 3 OF 11)

| Primary therapy | No bevacizumab during primary therapy | | Bevacizumab during primary therapy | | |
|----------------------|---|---|---|---|---|
| | BRCA1/2 Wild-type or unknown | BRCA1/2 Germline/somatic mutation | BRCA1/2 Wild-type or unknown | | BRCA1/2 Germline/somatic mutation |
| HR status | N/A | N/A | HR Proficient or status unknown | HR Deficient | N/A |
| Olaparib | — |  | — | |  |
| Niraparib |  |  | — | |  |
| Bevacizumab | — | — |  | | — |
| Bevacizumab/olaparib | — | — | — |  |  |

1.3 Следење (после примарен третман)

Контроли на 2-4 месеци, во текот на првите 2 години, потоа на 3-6 месеци за следните 3 години, а потоа еднаш годишно после 5 години.

Физикалниот преглед мора да вклучува пелвичен (гинеколошки) преглед.

КТ, МР, ПЕТ-КТ прегледи по клиничка индикација.

Крвна слика и лабораторија по клиничка индикација.

Ca-125 и други ту-маркери – доколку иницијално биле покачени.

Евалуација за генетски ризик.

Долгогодишна грижа за благосостојба.

1.4 Рекурентна болест

- Доколку има елевација на Ca-125 или клинички релапс, а претходно не е аплицирана хемотерапија, тогаш се аплицира терапија како за **примарен третман** на болест.
- Ако, пак постои клинички релапс, а претходно била аплицирана хемотерапија, тогаш се продолжува со терапија за **перзистентна болест/повратна болест**.
- Ако има сериски пораст на Ca-125, се одложи третманот до појава на клинички релапс или се вклучува пациентката во клиничко иследување (trial) или се започнува со терапија за **перзистентна болест/повратна болест/релапс**.

Терапија за перзистентна болест/повратна болест може да биде за платина-резистентна и и платина-сензитивна болест.

| PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial Ovarian (including LCOC) ⁹ /Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer ^o | | |
|--|--|--|
| Recurrence Therapy for Platinum-Resistant Disease (alphabetical order) | | |
| Preferred Regimens | Other Recommended Regimens | Useful in Certain Circumstances |
| <u>Cytotoxic Therapy</u> Cyclophosphamide (oral)/bevacizumab ^{i,34} Docetaxel ³⁵ Etoposide, oral ³⁶ Gemcitabine ^{37,38} Liposomal doxorubicin ^{37,38} Liposomal doxorubicin/bevacizumab ^{i,q,39} Paclitaxel (weekly) ^{i,40} Paclitaxel (weekly)/bevacizumab ^{f,i,q,39} Topotecan ^{41,42} Topotecan/bevacizumab ^{i,q,39} <u>Targeted Therapy (single agents)</u> Bevacizumab ^{i,q,17,18} | <u>Cytotoxic Therapy^s</u> Capecitabine Cyclophosphamide Doxorubicin Ifosfamide Irinotecan Melphalan <u>Targeted Therapy (single agents)</u> Niraparib (category 3) ^{u,19} Olaparib (category 3) ^{v,20} Pazopanib (category 2B) ²⁵ Rucaparib (category 3) ^{w,26} <u>Hormone Therapy</u> Aromatase inhibitors (anastrozole, exemestane, letrozole) Leuprolide acetate Megestrol acetate Tamoxifen | <u>Immunotherapy</u> Dostarlimab-gxly (for dMMR/MSI-H recurrent or advanced tumors) ^{x,32} Pembrolizumab (for patients with MSI-H or dMMR solid tumors, or TMB-H tumors ≥10 mutations/megabase) ^{x,33} <u>Hormone Therapy</u> Fulvestrant (for low-grade serous carcinoma) <u>Targeted Therapy</u> Entrectinib or larotrectinib (for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors) ^x Dabrafenib + trametinib (for <i>BRAF</i> V600E-positive tumors) ^{x,28} For low-grade serous carcinoma: • Trametinib ²⁹ • Binimetinib (category 2B) ^{30,31} |

Комплетна ремисија и релапс после 6 или повеќе месеци од завршување на примарниот хемотераписки третман.

- Радиографски/клинички релапс – да се земе во предвид секундарен циторедуктивен оперативен зафат, а потоа оциите се да пациентката се вклучи во клинички трајал и/или да се аплицира комбинација на платина-базирана хемотерапија (преферирана за прва рекурентна на болест – категорија 1) или да се вклучи терапија за перзистентна болест/повратна болест и/или најдобра супортивна нега.

- Биохемиски релапс со покачување на Ca-125 без радиографски доказ за болест, тогаш пациентката да се вклучи во клинички трајал или да се одложи третманот до појава на клинички релапс или да се аплицира платина-базирана хемотерапија (категиорија 2) или најдобра супортивна нега.

По завршувањето со терапијата, пациентката се остава на следење или се вклучува во клиничка студија или се продолжува со терапија на одржување (доколку имало комплетна или парцијална ремисија) со Bevacizumab (ако претходниот третман бил со хемотерапија + Bevacizumab) или со апликација на PARPi терапија (ако претходно не била употребена) (категиорија 1 за BRCA мутација носители).

Ретко во одредени случаи може да се аплицира т.н. NTRK терапија (Entrectinib, Larotrectinib).

Терапијата со Bevacizumab, PARPi (Olaparib, Niraparib, Rucaparib), NTRK терапијата (Entrectinib, Larotrectinib) не е поддржана од ФЗОМ, одн. не е на “позитивна листа” на лекови.

| PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY | | |
|---|--|---|
| Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial Ovarian (including LCOC) ⁹ /Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer ⁹ | | |
| Recurrence Therapy for Platinum-Sensitive Disease ^P (alphabetical order) | | |
| Preferred Regimens | Other Recommended Regimens ^S | Useful in Certain Circumstances |
| Carboplatin/ gemcitabine ¹⁰ ± bevacizumab ^{i,q,r,11} | Carboplatin ^{t,10} Carboplatin/docetaxel ^{21,22} Carboplatin/paclitaxel (weekly) ^{f,23} | For mucinous carcinoma: • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumab (category 2B for bevacizumab) ^{j,q} • Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumab (category 2B for bevacizumab) ^{j,q} Carboplatin/paclitaxel, albumin bound (for confirmed taxane hypersensitivity) Carboplatin/paclitaxel (for age >70) ^{i,t} Irinotecan/cisplatin (for clear cell carcinoma) ²⁷ |
| Carboplatin/liposomal doxorubicin ¹² ± bevacizumab ^{i,q,13} | Cisplatin ¹⁴ Cyclophosphamide Doxorubicin | <u>Targeted Therapy</u> Entrectinib or larotrectinib (for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors) ^x Dabrafenib + trametinib (for <i>BRAF</i> V600E-positive tumors) ^{x,28} |
| Carboplatin/paclitaxel ^{f,14} ± bevacizumab ^{i,q,r,15} | Paclitaxel, albumin bound Pemetrexed Vinorelbine | For low-grade serous carcinoma: • Trametinib ²⁹ • Binimetinib (category 2B) ^{30,31} |
| Cisplatin/gemcitabine ¹⁶ | | <u>Hormone Therapy</u> Fulvestrant (for low-grade serous carcinoma) |
| <u>Targeted Therapy (single agents)</u> | <u>Targeted Therapy</u> Niraparib/bevacizumab ^{i,24} Niraparib (category 3) ^{u,19} Olaparib (category 3) ^{v,20} Pazopanib (category 2B) ²⁵ Rucaparib (category 3) ^{w,26} | <u>Immunotherapy</u> Dostarlimab-gxly (for dMMR/MSI-H recurrent or advanced tumors) ^{x,32} Pembrolizumab (for MSI-H or mismatch repair-deficient [dMMR] solid tumors, or patients with TMB-H tumors ≥10 mutations/megabase) ^{x,33} |
| Bevacizumab ^{i,q,17,18} | <u>Hormone Therapy</u> Aromatase inhibitors (anastrozole, exemestane, letrozole) Leuprolide acetate Megestrol acetate Tamoxifen | |

2. Поретки карциноми на овариум

2.1 Карциносарком (Malignant mixed Mullerian tumor)

Пост-оперативно се започнува со адјувантна хемотерапија (Paclitaxel/Carboplatin) или со друга системска терапија:

I - стадиум:

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY
Primary Systemic Therapy Regimens^c - Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal

[See Evidence Blocks on OV-C \(EB-1\) AND OV-C \(EB-2\)](#)

| Primary Therapy for Stage I Disease | | | |
|---|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • High-grade serous • Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma^d • Carcinosarcoma^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> For carcinosarcoma: <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/ifosfamide • Cisplatin/ifosfamide • Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f |
| Mucinous carcinoma (stage IC) ^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin • Capecitabine/oxaliplatin • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |
| Low-grade serous (stage IC)/Grade I endometrioid (stage IC) ^{d,e} | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± maintenance letrozole (category 2B) or other hormonal therapy (category 2B)^h • Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin • Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B) | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |

После завршување на терапијата се врши следење на пациентките. При повторување на болеста се продолжува со терапија за рекурентна болест.

II-IV – стадиум:

| Primary Therapy for Stage II–IV Disease (See Principles of Maintenance PARPi Therapy on OV-C, 3 of 11) | | | |
|---|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • High-grade serous • Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma^d • Carcinosarcoma^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • IP/IV paclitaxel/cisplatin (for optimally debulked stage II–III disease) • For carcinosarcoma: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin/ifosfamide ▶ Cisplatin/ifosfamide ▶ Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f |
| Mucinous carcinoma ^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumabⁱ (category 2B for bevacizumab) • Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumabⁱ (category 2B for bevacizumab) • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |
| Low-grade serous/Grade I endometrioid ^{d,e} | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± maintenance letrozole (category 2B) or other hormonal therapy (category 2B)^h • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) • Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f • Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B) | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |

Во извесни случаи може да се продолжи со терапија со PARP инхибитори (после тестирање на BRCA 1/2) како терапија после примарен третман или како терапија на одржување:

Principles of Maintenance PARP Inhibitor (PARPi) Therapy

• Post Primary Treatment

- ▶ Certain patients with newly diagnosed stage II–IV disease (high-grade serous, grade 2/3 endometrioid, or *BRCA* 1/2-mutated clear cell carcinoma or carcinosarcoma) may benefit from maintenance therapy with PARPi if CR or PR is achieved after primary treatment with surgery and platinum-based first-line therapy. [See OV-5](#) for PARPi options and patient selection criteria.
- ▶ Data are limited for use of maintenance PARPi post primary treatment in patients with stage II disease and for those with LCOCs.

• Post Recurrence Treatment

- ▶ Certain patients with recurrent disease may benefit from maintenance therapy with PARPi after recurrence therapy, if in CR or PR after platinum-based recurrence therapy, and if no prior progression on a PARPi. [See OV-8](#) for PARPi options and patient selection criteria.

• General Information on PARPi

- ▶ For patients receiving PARPi, careful monitoring of blood counts is required.
- ▶ Monitoring of renal and hepatic function is recommended
- ▶ Monitoring of blood pressure is required for niraparib, and recommended for all other PARPi.
- ▶ Appropriate dose holds and modifications should be made depending on the toxicity noted.
- ▶ Data are limited on the use of maintenance PARPi in LCOCs.
- ▶ Refer to the package insert for more detailed information.

[See Evidence Blocks on OV-C \(EB-3\) and OV-C \(EB-5\)](#)

| Regimen | Setting | Dose/Administration | Duration |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Olaparib + bevacizumab ¹ | Maintenance post primary chemotherapy + bevacizumab | <ul style="list-style-type: none"> • Olaparib 300 mg PO twice daily • Bevacizumab 15 mg/kg IV every 21 days | <ul style="list-style-type: none"> • Olaparib: Until disease progression or unacceptable toxicity or up to 2 years • Bevacizumab: Until disease progression or unacceptable toxicity or up to 15 months |
| Niraparib monotherapy ^{2,3} | Maintenance post primary chemotherapy | 300 mg PO once daily (or 200 mg once daily for patients with a baseline body weight of <77 kg, and/or a platelet count of <150,000/mm ³) | Until disease progression or unacceptable toxicity or up to 36 months |
| | Maintenance post recurrence chemotherapy | 300 mg PO once daily | Until disease progression or unacceptable toxicity |
| Olaparib monotherapy ⁴⁻⁶ | Maintenance post primary chemotherapy | 300 mg PO twice daily ^b | Until disease progression or CR (NED) at 2 years ^b or unacceptable toxicity |
| | Maintenance post recurrence chemotherapy | 300 mg PO twice daily ^b | Until disease progression or unacceptable toxicity |
| Rucaparib monotherapy ^{7,8} | Maintenance post recurrence chemotherapy | 600 mg PO twice daily | Until disease progression or unacceptable toxicity |

2.2 Светло клеточен карцином (Clear Cell carcinoma)

IA, IB, IC1 - стадиум

Се препорачува следење или апликација на платина-базирана хемотерапија (режими за I - стадиум на болест).

IC2 - IC3 - стадиум

Се препорачува апликација на платина-базирана хемотерапија (режими за I - стадиум на болест).

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY
Primary Systemic Therapy Regimens^c - Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal

[See Evidence Blocks on OV-C \(EB-1\) AND OV-C \(EB-2\)](#)

| Primary Therapy for Stage I Disease | | | |
|---|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • High-grade serous • Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma^d • Carcinosarcoma^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin | Useful in Certain Circumstances For carcinosarcoma: <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/ifosfamide • Cisplatin/ifosfamide • Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f |
| Mucinous carcinoma (stage IC) ^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin • Capecitabine/oxaliplatin • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |
| Low-grade serous (stage IC)/Grade I endometrioid (stage IC) ^{d,e} | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± maintenance letrozole (category 2B) or other hormonal therapy (category 2B)^h • Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin • Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B) | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |

II - IV - стадиум

Се препорачува апликација на хемотерапија за II-IV стадиум на болест

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY
Primary Systemic Therapy Regimens^c - Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal

[See Evidence Blocks on OV-C \(EB-1\) AND OV-C \(EB-2\)](#)

| Primary Therapy for Stage II–IV Disease (See Principles of Maintenance PARPi Therapy on OV-C, 3 of 11) | | | |
|---|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • High-grade serous • Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma^d • Carcinosarcoma^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • IP/IV paclitaxel/cisplatin (for optimally debulked stage II–III disease) • For carcinosarcoma: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin/ifosfamide ▶ Cisplatin/ifosfamide ▶ Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f |
| Mucinous carcinoma ^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumabⁱ (category 2B for bevacizumab) • Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumabⁱ (category 2B for bevacizumab) • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |
| Low-grade serous/Grade I endometrioid ^{d,e} | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± maintenance letrozole (category 2B) or other hormonal therapy (category 2B)^h • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) • Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f • Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B) | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |

Препорачани дози на хемотерапија (вклучително и за пациентки во понапредната возраст или со коморбидитети):

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Primary Systemic Therapy Regimens^c - Epithelial Ovarian (including LCOG)/Fallopian Tube/Primary Peritoneal

[See Evidence Blocks on OV-C \(EB-1\)](#)

| Primary Systemic Therapy Recommended Dosing | |
|---|---|
| <p>IV/IP Paclitaxel/cisplatin</p> <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel 135 mg/m² IV continuous infusion^k Day 1; Cisplatin 75–100 mg/m² IP Day 2 after IV paclitaxel; Paclitaxel 60 mg/m² IP Day 8 Repeat every 21 days x 6 cycles <p>Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,i}</p> <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel 175 mg/m² IV followed by carboplatin^m AUC 5–6 IV Day 1 Repeat every 21 days x 3–6 cycles^l <p>Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f</p> <ul style="list-style-type: none"> Dose-dense paclitaxel 80 mg/m² IV Days 1, 8, and 15 followed by carboplatin^k AUC 5–6 IV Day 1 Repeat every 21 days x 6 cycles <p>Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^f</p> <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel 60 mg/m² IV followed by carboplatin AUC 2 IV Days 1, 8, and 15; repeat every 21 days x 6 cycles (18 weeks)^l | <p>Docetaxel/carboplatin^l</p> <ul style="list-style-type: none"> Docetaxel 60–75 mg/m² IV followed by carboplatin^m AUC 5–6 IV Day 1 Repeat every 21 days x 3–6 cycles^l <p>Carboplatin/liposomal doxorubicin^l</p> <ul style="list-style-type: none"> Carboplatin AUC 5 IV + pegylated liposomal doxorubicin 30 mg/m² IV Repeat every 28 days for 3–6 cycles^l <p>Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7)</p> <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel 175 mg/m² IV followed by carboplatin^m AUC 5–6 IV, and bevacizumab 7.5 mg/kg IV Day 1 Repeat every 21 days x 5–6 cycles Continue bevacizumab for up to 12 additional cycles <p>Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (GOG-218)</p> <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel 175 mg/m² IV followed by carboplatin^m AUC 6 IV Day 1. Repeat every 21 days x 6 cycles Starting Day 1 of cycle 2, give bevacizumab 15 mg/kg IV every 21 days for up to 22 cycles |
| <p>Elderly Patients (age >70 years) and/or Those with Comorbidities</p> <p>Paclitaxel 135/carboplatin^{f,9}</p> <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel 135 mg/m² IV + carboplatin AUC 5 IV given every 21 days x 3–6 cycles^l <p>Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^f</p> <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel 60 mg/m² IV over 1 hour followed by carboplatin AUC 2 IV over 30 minutes Days 1, 8, and 15; repeat every 21 days x 6 cycles (18 weeks) | |

Во случај на познати резултати од BRCA 1/2, може да се продолжи со терапија на одржување (терапија после примарен третман) - PARPi / Bevacizumab. (поглавје 1.2).

Во сите стадиуми по завршување на третманот, пациентките се оставаат на следење и доколку се повтори болеста, тогаш се вклучува терапија за рекурентна болест.

2.3 Муцинозен карцином

IA - IB - стадиум - се препорачува следење

IC - стадиум - се препорачува следење или системска терапија (режими за I - стадиум на болест):

| PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Primary Systemic Therapy Regimens ^c - Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal See Evidence Blocks on OV-C (EB-1) AND OV-C (EB-2) | | | |
|---|--|---|---|
| Primary Therapy for Stage I Disease | | | |
| | Preferred Regimens | Other Recommended Regimens | Useful in Certain Circumstances |
| <ul style="list-style-type: none"> High-grade serous Endometrioid (grade 2/3) Clear cell carcinoma^d Carcinosarcoma^d | <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} | <ul style="list-style-type: none"> Carboplatin/liposomal doxorubicin Docetaxel/carboplatin | For carcinosarcoma: <ul style="list-style-type: none"> Carboplatin/ifosfamide Cisplatin/ifosfamide Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f |
| Mucinous carcinoma (stage IC) ^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> 5-FU/leucovorin/oxaliplatin Capecitabine/oxaliplatin Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> Carboplatin/liposomal doxorubicin Docetaxel/carboplatin | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> None |
| Low-grade serous (stage IC)/Grade I endometrioid (stage IC) ^{d,e} | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± maintenance letrozole (category 2B) or other hormonal therapy (category 2B)^h Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> Carboplatin/liposomal doxorubicin Docetaxel/carboplatin Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B) | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> None |

II - IV - стадиум - се препорачува системска терапија за II-IV стадиум на болест

| PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Primary Systemic Therapy Regimens ^c - Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal See Evidence Blocks on OV-C (EB-1) AND OV-C (EB-2) | | | |
|---|---|--|---|
| Primary Therapy for Stage II–IV Disease (See Principles of Maintenance PARPi Therapy on OV-C, 3 of 11) | | | |
| | Preferred Regimens | Other Recommended Regimens | Useful in Certain Circumstances |
| <ul style="list-style-type: none"> High-grade serous Endometrioid (grade 2/3) Clear cell carcinoma^d Carcinosarcoma^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} Docetaxel/carboplatin Carboplatin/liposomal doxorubicin Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> IP/IV paclitaxel/cisplatin (for optimally debulked stage II–III disease) For carcinosarcoma: <ul style="list-style-type: none"> Carboplatin/ifosfamide Cisplatin/ifosfamide Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f |
| Mucinous carcinoma ^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> 5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumab^l (category 2B for bevacizumab) Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumab^l (category 2B for bevacizumab) Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} Docetaxel/carboplatin Carboplatin/liposomal doxorubicin Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> None |
| Low-grade serous/Grade I endometrioid ^{d,e} | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± maintenance letrozole (category 2B) or other hormonal therapy (category 2B)^h Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} Docetaxel/carboplatin Carboplatin/liposomal doxorubicin Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B) | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> None |

Тумори со граничен малигнитет (“borderline”)

Доколку претходно бил спроведена комплетна ресекција и немало инвазивни импланти (делови со инвазија) - се препорачува следење.

Во други случаи, третман според протокол за третман на “borderline” тумори.

Во сите горенаведени стадиуми по завршување на третманот, пациентките се оставаат на следење и доколку се повтори болеста, тогаш се вклучува терапија за рекурентна болест.

2.4 Ендометроиден тип на карцином

Ендометроидните карциноми на овариум се делат врз основа на FIGO критериумите базирани на цито-архитектура, имено:

1 – степен (тумори со помалку од 5% солидна жлездена компонента)

2 – степен (тумори со 5-50% солидни зони на жлезди)

3 – степен (тумори со над 50% солидна жлездена компонента)

Карциномите од 2 и 3 степен се третираат како и епителиелниот оваријален карцином (поглавје 1).

Третман на ендометроиден тип на карцином (1 – степен):

IA – IB стадиум – се оставаат на обзервација

IC – стадиум – можат да се остават на обзервација или да се вклучи системска терапија (хемотерапија или хормонална терапија) за I – стадиум на болест. По завршувањето на примарниот третман, се следат пациентките или се вклучува хормонална терапија на одржување (нпр. Letrozole) (категија 2Б).

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY
Primary Systemic Therapy Regimens^c - Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal

[See Evidence Blocks on OV-C \(EB-1\) AND OV-C \(EB-2\)](#)























| Primary Therapy for Stage I Disease | | | |
|---|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • High-grade serous • Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma^d • Carcinosarcoma^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin | Useful in Certain Circumstances For carcinosarcoma: <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/ifosfamide • Cisplatin/ifosfamide • Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f |
| Mucinous carcinoma (stage IC) ^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin • Capecitabine/oxaliplatin • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |
| Low-grade serous (stage IC)/Grade I endometrioid (stage IC) ^{d,e} | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± maintenance letrozole (category 2B) or other hormonal therapy (category 2B)^h • Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin • Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B) | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |

II – IV стадиум – се вклучува системска терапија (хемотерапија или хормонална терапија) за II-IV стадиум на болест. По завршувањето на примарниот третман, се следат пациентките или се вклучува хормонална терапија на одржување (нпр.Letrozole) (категорија 2B).

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY
Primary Systemic Therapy Regimens^c - Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal

[See Evidence Blocks on OV-C \(EB-1\) AND OV-C \(EB-2\)](#)

| Primary Therapy for Stage II–IV Disease (See Principles of Maintenance PARPi Therapy on OV-C, 3 of 11) | | | |
|---|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • High-grade serous • Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma^d • Carcinosarcoma^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • IP/IV paclitaxel/cisplatin (for optimally debulked stage II–III disease) • For carcinosarcoma: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin/ifosfamide ▶ Cisplatin/ifosfamide ▶ Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f |
| Mucinous carcinoma ^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumabⁱ (category 2B for bevacizumab) • Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumabⁱ (category 2B for bevacizumab) • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |
| Low-grade serous/Grade I endometrioid ^{d,e} | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± maintenance letrozole (category 2B) or other hormonal therapy (category 2B)^h • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) • Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f • Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B) | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |

| EVIDENCE BLOCKS FOR NEOADJUVANT AND FIRST-LINE PRIMARY/ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY REGIMENS ^a | | | |
|--|---|---|---|
| | First-line primary/ adjuvant for Stage I | Neoadjuvant ^c | First-line primary/ adjuvant for Stage II-IV ^{c,d} |
| IP/IV Regimens (OV-C 6 of 11), (OV-C 7 of 11) | | | |
| For optimally debulked stage II-III disease*: IP/IV paclitaxel/cisplatin | — | — |  |
| IV Regimens (OV-C 5 of 11), (OV-C 6 of 11), (OV-C 7 of 11) | | | |
| Paclitaxel/carboplatin q3weeks |  |  |  |
| Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks | — |  |  |
| Paclitaxel weekly/carboplatin weekly | — |  |  |
| Docetaxel/carboplatin |  |  |  |
| Carboplatin/liposomal doxorubicin |  |  |  |
| Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab (ICON-7) | — |  |  |
| Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab (GOG-218) | — |  |  |
| IV Regimens for Elderly Patients (Age >70 y) and Those with Comorbidities (OV-C 5 of 11), (OV-C 6 of 11), (OV-C 7 of 11) | | | |
| Paclitaxel 135/carboplatin |  | — |  |
| Paclitaxel weekly/carboplatin weekly |  | — |  |

По завршување на третманот, пациентките се оставаат на следење, а доколку се повтори болеста, тогаш се вклучува терапија за рекурентна болест.

2.5 Серозен карцином од низок степен (Low-grade serous)

IA – IB стадиум – се оставаат на обзервација

IC – стадиум – можат да се остават на обзервација или да се вклучи системска терапија (хемотерапија или хормонална терапија) за I – стадиум на болест. По завршувањето на примарниот третман, се следат пациентките или се вклучува хормонална терапија на одржување (нпр.Letrozole) (категорија 2Б).

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY
Primary Systemic Therapy Regimens^c - Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal

[See Evidence Blocks on OV-C \(EB-1\) AND OV-C \(EB-2\)](#)

| Primary Therapy for Stage I Disease | | | |
|---|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • High-grade serous • Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma^d • Carcinosarcoma^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin | Useful in Certain Circumstances <p>For carcinosarcoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/ifosfamide • Cisplatin/ifosfamide • Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f |
| Mucinous carcinoma (stage IC) ^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin • Capecitabine/oxaliplatin • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |
| Low-grade serous (stage IC)/Grade I endometrioid (stage IC) ^{d,e} | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± maintenance letrozole (category 2B) or other hormonal therapy (category 2B)^h • Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin • Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B) | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |

II – IV стадиум – се вклучува системска терапија (хемотерапија или хормонална терапија) за II-IV стадиум на болест. По завршувањето на примарниот третман, се следат пациентките или се вклучува хормонална терапија на одржување (нпр.Letrozole) (категорија 2B).

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY
Primary Systemic Therapy Regimens^c - Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal

[See Evidence Blocks on OV-C \(EB-1\) AND OV-C \(EB-2\)](#)

| Primary Therapy for Stage II–IV Disease (See Principles of Maintenance PARPi Therapy on OV-C, 3 of 11) | | | |
|---|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • High-grade serous • Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma^d • Carcinosarcoma^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • IP/IV paclitaxel/cisplatin (for optimally debulked stage II–III disease) • For carcinosarcoma: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin/ifosfamide ▶ Cisplatin/ifosfamide ▶ Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f |
| Mucinous carcinoma ^d | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumabⁱ (category 2B for bevacizumab) • Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumabⁱ (category 2B for bevacizumab) • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |
| Low-grade serous/Grade I endometrioid ^{d,e} | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± maintenance letrozole (category 2B) or other hormonal therapy (category 2B)^h • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218) • Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B) | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f • Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B) | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • None |

По завршување на третманот, пациентките се оставаат на следење, а доколку се повтори болеста, тогаш се вклучува терапија за рекурентна болест.

2.6 Оваријални тумори со граничен малигнитет - “borderline” (LMP - low malignant potential)

Тоа се тумори кои според класификацијата на СЗО спаѓаат во тумори кои се со граничен малигнитет. Во најголем дел хисто-патолошки се серозни или муцинозни. Примарен е оперативниот третман, одн. ако е направена комплетна ресекција и доколку нема инвазивни импланти (претставуваат инвазија на малигни клетки со пробив на фиброзната капсула на туморот) се советува следење.

WHO HISTOLOGIC CLASSIFICATION^{1,2}

| | |
|--|--|
| Serous Tumors <ul style="list-style-type: none"> • Serous cystadenoma • Serous adenofibroma • Serous surface papilloma • Serous borderline tumor/atypical proliferative serous tumor • Serous borderline tumor-micropapillary variant/non-invasive low-grade serous carcinoma • Low-grade serous • High-grade serous | Benign Benign Benign Borderline Carcinoma in-situ/ grade III intraepithelial neoplasia Malignant Malignant |
| Mucinous Tumors <ul style="list-style-type: none"> • Mucinous cystadenoma • Mucinous adenofibroma • Mucinous borderline tumor/atypical proliferative mucinous tumor • Mucinous carcinoma | Benign Benign Borderline Malignant |
| Endometrioid Tumors <ul style="list-style-type: none"> • Endometriotic cyst • Endometriotic cystadenoma • Endometriotic adenofibroma • Endometrioid borderline tumor/atypical proliferative endometrioid tumor • Endometrioid carcinoma | Benign Benign Benign Borderline Malignant |
| Clear Cell Tumors <ul style="list-style-type: none"> • Clear cell cystadenoma • Clear cell adenofibroma • Clear cell borderline tumor/atypical proliferative clear cell tumor • Clear cell carcinoma | Benign Benign Borderline Malignant |

| | |
|---|---|
| Brenner Tumors <ul style="list-style-type: none"> • Brenner tumor • Borderline Brenner tumor/atypical proliferative Brenner tumor • Malignant Brenner tumor | Benign Borderline Malignant |
| Seromucinous Tumors <ul style="list-style-type: none"> • Seromucinous cystadenoma • Seromucinous adenofibroma • Seromucinous borderline tumor/atypical proliferative seromucinous tumor • Seromucinous carcinoma | Benign Benign Borderline Malignant |
| Undifferentiated carcinoma | Malignant |
| Mesenchymal Tumors <ul style="list-style-type: none"> • Low-grade endometrioid stromal sarcoma • High-grade endometrioid stromal sarcoma | Malignant Malignant |
| Mixed Epithelial & Mesenchymal Tumors <ul style="list-style-type: none"> • Adenosarcoma • Carcinosarcoma | Malignant Malignant |

Доколку пак има доказ за инвазија, одн. докажан серозен карцином од низок степен (Low-grade serous carcinoma), тогаш се постапува како во поглавјето 2.5.

Во случај на инкомплетна туморска ресекција или правена туморска циторедукција, се пристапува кон иследувања (КТ-на абдомен, карлица и граден кош со контраст) и доколку не се визуелизира резидуална болест, тогаш се пристапува кон следење.

Ако пак има сомнение за резидуална болест, тогаш се прави:

- оперативна ресекција (ресекција на резидуалната болест, контралатерална салпинго-оофоректомија, хистеректомија),
- хирургија со заштита на фертилитет и ресекција на резидуалната болест,

- кај одредена група на пациенти нема хируршки третман.

Следствено на добиениот хисто-патолошки резултат, се продолжува со понатамошен третман, имено:

- кај докажан “borderline” тумор, се пристапува кон следење. Потоа доколку се јави клинички релапс на болеста, тогаш се пристапува кон хируршка евалуација и de-bulking (доколку е можно).
 - Доколку се докаже неинвазивна болест, тогаш се продолжува со следење.
 - При добиен хист-патолошки наод за присуство на инвазивни импланти или за Low-grade серозен карцином, тогаш се пристапува како во поглавјето 2.5.
 - При добиен хист-патолошки наод за high grade или инвазивен карцином, тогаш се пристапува како во поглавјето 1.1 (третман на епителиелен оваријален карцином).
- кај докажан серозен карцином од низок степен (Low-grade serous carcinoma), се пристапува кон третман опишан во поглавјето 2.5.
- кај докажан серозен карцином од висок степен (High grade serous carcinoma), се пристапува кон третман опишан во поглавјето 1.1.

2.7 Малигни стромални тумори на половата врвца (Malignant sex cord-stromal tumors)

Во случај кога болеста е ограничена на овариумот и кога се очекува презервирање на фертилитетот, тогаш се прави оперативен зафат со задржување на фертилитетот со комплетен стејџинг на болеста.

Во сите други случаи (кога болеста е проширена и кога не е потребено/посакувано презервирање на фертилитет) се прави оперативен зафат со комплетен стејџинг на болеста.

Согласно добиениот стејџинг:

I – стадиум (низок ризик, low risk) – се остава на следење,

I – стадиум (висок ризик, high risk*, среден ризик, intermediate risk**) – се остава на следење (категиорија 2Б) или се започнува со платина-базирана хемотерапија (категиорија 2Б)

* тука спаѓа руптуриран IC – стадиум, лошо диференциран I – стадиум

****присуство на хетерологни елементи**

II – IV стадиум – се започнува со платина-базирана хемотерапија (категорија 2Б) или со радиотерапија во случај на лимитирана болест (категорија 2Б)

По завршување на примарниот третман, пациентките се оставаат на следење.

Во случај на повторување на болеста (релапс), тогаш се прави секундарна циторедуктивна операција, терапија за рекурентна болест или пациентката се вклучува во студија.

2.8 Малигни тумори на герминативните клетки (Malignant germ cell tumors)

1. Се спроведува оперативен третман и доколку станува збор за иницијален (почетен) третман се пристапува кон фертилитет презервирачка операција или не. Потоа се спроведува комплетно стејџирање на болеста.

2. Доколку станува збор за повторен оперативен третман (одн. во случај кога претходела операција),

2.1 Пост-оперативно се прави комплетен стејџинг на болеста.

2.2 Во случаи кога нема комплетно стејџирање на болеста, тогаш се прави контрастен КТ на граден кош, абдомен и карлица.

2.2.1 Во случај на наод за дисгермином (dysgerminoma) или 1 степен (grade 1) на иматурен тератом (immature teratoma) се одредува дијагностичко иследување (имиџинг) и следење на ту-маркерите:

- Кога има наод на имиџинг и има позитивни ту-маркери, тогаш се пристапува повторно или кон фертилитет презервирачка операција со сеопфатно стејџирање, или кон операције без презервирање на фертилитет следена со операција и комплетно стејџирање.
- Кога нема наод од имиџинг, а има позитивни ту-маркери, тогаш да се разгледа обзервација (следење) (категорија 2Б) со мониторирање (контрола) на ту-маркерите се до нивна нормализација.
- Кога нема наод на имиџинг и кога ту-маркери се негативни, тогаш да се разгледа следење (категорија 2Б)

2.2.2 Во случај на наод за ембрионален, ендодермален синус тумор (yolk sac tumor), стадиум 2-3 на иматурен тератом, не-гестациски хориокарцином или мешана хистологија, тогаш се одредува дијагностичко иследување (имицинг) и следење на ту-маркерите:

- Кога има наод на имицинг и има позитивни ту-маркери, тогаш се пристапува повторно или кон фертилитет презервирачка операција со сеопфатно стејцирање, или кон операције без презервирање на фертилитет со тумор-редуктивна операција или пак се аплицира хемотерапија.
- Кога нема наод на имицинг и има позитивни или негативни ту-маркери, тогаш се пристапува кон понатамошен третман.

3. Третман е заеднички за погоре опишаните случаи:

3.1 Доколку се добие:

- наод за I – стадиум на дисгермином или
- I – стадиум, 1 степен (grade 1) иматурен тератом,

Тогаш се пристапува кон следење (обзервација).

3.2 Доколку се добие:

- Било кој стадиум на ембрионален тумор, било кој стадиум на ендодермален синус тумор (yolk sac tumor),
- I – стадиум, 2 или 3 степен (grade 2, 3) или II – IV стадиум на иматурен тератом, или
- Било кој стадиум на нон-гестациски хориокарцином,

Тогаш се аплицира хемотерапија, а потоа се вршат иследувања (имицинг – ПЕТ КТ, МР или КТ на граден кош, абдомен и карлица.

- при комплетен клинички одговор, следи следење, но доколку се јави релапс, тогаш се дава повторно хемотерапија (категорија 2Б) или високо-дозна хемотерапија следена со трансплантација на коскена срцевина* (категорија 2Б). При комплетен одговор – следи обзервација (следење). Доколку има инкомплетен клинички одговор, тогаш се аплицира терапија за релапс.
- при постоење на резидуален тумор на имицинг, а негативни маркери, тогаш треба да се разгледа хируршка ресекција или обзервација,
 - наод за некротично ткиво – обзервација (следење).

- наод за бенигно тератом – се прави имицинг (МР, КТ на граден кош, абдомен и карлица – доколку се негативни – следење.
- наод за резидуален малигнитет – дополнителна платина-базирана хемотерапија (2-курса) – следење.
- При постоење на перзистентно елевирани ту-маркери со дефинитивна резидуална болест, тогаш се аплицира хемотерапија според ТИР – протокол (paclitaxel/ifosfamide/cisplatin) или високо-дозна хемотерапија следена со трансплантација на коскена срцевина* (во терциерна здравствена установа) за потенцијално куративен режим. – следење.

*Високо-дозната хемотерапија следена со трансплантација на коскена срцевина не се спроведува во онколошката пракса во Р.С.Македонија.

**SYSTEMIC THERAPY REGIMENS^a
MALIGNANT GERM CELL/SEX CORD-STROMAL TUMORS**

[See Evidence Blocks on LCOC-A \(EB-1\) and LCOC-A \(EB-2\)](#)

MALIGNANT GERM CELL TUMORS^{a,b,c}



| | | | | |
|--------------------|---|---|--|---|
| Primary Therapy | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin)^d <ul style="list-style-type: none"> ▶ Bleomycin 30 units IV per week plus etoposide 100 mg/m² IV daily on days 1–5 plus cisplatin 20 mg/m² IV daily on days 1–5; repeat every 21 days for 3 cycles for good risk (category 2B), or 4 cycles for poor risk. | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • None | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Etoposide/carboplatin² (for select patients with stage IB–III resected dysgerminoma for whom minimizing toxicity is critical) <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin 400 mg/m² IV on day 1 plus etoposide 120 mg/m² IV on days 1, 2, and 3 every 28 days for 3 cycles. | |
| Recurrence Therapy | Preferred Regimens (Potentially Curative) <ul style="list-style-type: none"> • High-dose chemotherapy^b • TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) | Other Recommended Regimens (Palliative Only) <ul style="list-style-type: none"> • Etoposide/cisplatin (EP), if not previously used • Docetaxel • Docetaxel/carboplatin • Etoposide (oral) • Etoposide/ifosfamide/cisplatin (VIP) • Gemcitabine/paclitaxel/oxaliplatin | <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine/oxaliplatin • Paclitaxel • Paclitaxel/carboplatin • Paclitaxel/gemcitabine • Paclitaxel/ifosfamide • Pembrolizumab (if MSI-H/dMMR or TMB-H) | <ul style="list-style-type: none"> • VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin) • VAC (vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide) • Supportive care (See NCCN Supportive Care Guidelines) |

MALIGNANT SEX CORD-STROMAL TUMORS^{a,c}




| | | | |
|--------------------|--|--|---|
| Primary Therapy | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Etoposide/cisplatin (EP) | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • BEP (category 2B)^d |
| Recurrence Therapy | Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin | Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • EP, if not previously used • Paclitaxel/ifosfamide • Docetaxel • Paclitaxel • Supportive care only (See NCCN Supportive Care Guidelines) • Targeted therapy: Bevacizumab^e (single agent) | Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • Aromatase inhibitors (ie, anastrozole, exemestane, letrozole) • Leuprolide acetate (for granulosa cell tumors) • Tamoxifen • BEP (category 2B),^d if not previously used • VAC (category 2B) |

EVIDENCE BLOCKS FOR MALIGNANT GERM CELL TUMORS AND SEX CORD-STROMAL TUMORS

Malignant Germ Cell Tumors (LCOC-13) and (LCOC-A)
















| Options | First-line Primary/Adjuvant |
|---------------------------------------|---|
| BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) |  |
| Etoposide/carboplatin |  |

Malignant Sex Cord-Stromal Tumors (LCOC-11) and (LCOC-A)














| Options | First-line Primary/Adjuvant |
|---------------------------------------|---|
| BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) |  |
| Etoposide/cisplatin (EP) |  |
| Paclitaxel/carboplatin |  |

EVIDENCE BLOCKS FOR MALIGNANT GERM CELL TUMORS AND SEX CORD-STROMAL TUMORS

Recurrence Therapies for Malignant Germ Cell Tumors (LCOC-13) and (LCOC-A)

| Cytotoxic: Potentially Curative | |
|---|---|
| TIP (paclitaxel/ifosfamide/cisplatin) |  |
| Cytotoxic, Palliative | |
| Etoposide/cisplatin (EP) |  |
| Docetaxel |  |
| Docetaxel/carboplatin |  |
| Etoposide (oral) |  |
| Gemcitabine/paclitaxel/oxaliplatin |  |
| Gemcitabine/oxaliplatin |  |
| VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) |  |
| Paclitaxel |  |
| Paclitaxel/carboplatin |  |
| Paclitaxel/gemcitabine |  |
| Paclitaxel/ifosfamide |  |
| Pembrolizumab |  |
| VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin) |  |
| VAC (vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide) |  |

Recurrence Therapies for Malignant Sex Cord-Stromal Tumors (LCOC-11) and (LCOC-A)

| Cytotoxic | |
|--|---|
| BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) |  |
| Docetaxel |  |
| Etoposide/cisplatin (EP) |  |
| Paclitaxel |  |
| Paclitaxel/carboplatin |  |
| Paclitaxel/ifosfamide |  |
| VAC |  |
| Hormonal | |
| Anastrozole |  |
| Exemestane |  |
| Letrozole |  |
| Leuprolide acetate (for granulosa cell tumors) |  |
| Tamoxifen |  |
| Targeted | |
| Bevacizumab (monotherapy) |  |