

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

(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)

Ажурирана верзија 08/2025

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија”
- Скопје
08/2025**

Малигните тумори примарно локализирани на овариумите, тубите и перитонеумот се голема група на хисто-патолошки типови, како:

- 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 стомак, осет на преполнетост, отежната исхрана, отежнато празнење и уринарна симптоматологија - поставува индикација за понатамошни иследувања:

- клинички преглед на абдомен
- ултразвук (ЕХО-преглед)
- КТ/МР според клиничка индикација
- Ртг-на бели дробови
- крвна слика со комплетна лабораторија (хепатални проби)
- Ca-125, He-4 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 билатерална 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 неoadјувантна 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.

По неoadјувантна хемотерапија (3-6 циклуси) 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 циторедукција или се продолжува со хемотерапија (со 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, се аплицира платина-базирана адјувантна хемотерапија (за болест од стадиум 1).

 National Comprehensive Cancer Network®	NCCN Guidelines Version 3.2025 Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer		
PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Primary Systemic Therapy Regimens^c - Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal			
Primary Therapy for Stage I Disease • High-grade serous • Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma ^d • Carcinosarcoma ^d	Preferred Regimens • Paclitaxel/carboplatin every 3 weeks ^{g,h}	Other Recommended Regimens • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin	Useful in Certain Circumstances • Paclitaxel/cisplatin For carcinosarcoma: • Carboplatin/ifosfamide • Cisplatin/ifosfamide • Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)
Mucinous carcinoma (stage IA, IB, and IC, grades 1–3)^d	Preferred Regimens • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin • Capecitabine/oxaliplatin • Paclitaxel/carboplatin every 3 weeks ^{g,h}	Other Recommended Regimens • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin	Useful in Certain Circumstances • Paclitaxel/cisplatin
Low-grade serous (stage IC)/Grade I endometrioid (stage IC)^{d,e,f}	Preferred Regimens • Paclitaxel/carboplatin every 3 weeks ^{g,h} ± maintenance letrozole (category 2B ^f) or other hormonal therapy (category 2B) • Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B)	Other Recommended Regimens • Carboplatin/liposomal doxorubicin ± maintenance letrozole (category 2B ^f) or other hormonal therapy (category 2B) • Docetaxel/carboplatin ± maintenance letrozole (category 2B ^f) or other hormonal therapy (category 2B) • Hormone therapy (leuprolide acetate, goserelin acetate, tamoxifen, ⁱ fulvestrant) (category 2B)	Useful in Certain Circumstances • Paclitaxel/cisplatin

II, III, IV – стадиум

Се аплицира платина-базирана адјувантна хемотерапија.

 National Comprehensive Cancer Network®		NCCN Guidelines Version 3.2025 Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer	
PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Primary Systemic Therapy Regimens^c - Epithelial Ovarian/Fallopian Tube/Primary Peritoneal			
Primary Therapy for Stage II–IV Disease (Principles of Maintenance PARPi Therapy on OV-C, 3 of 12)			
High-grade serous Endometrioid (grade 2/3) Clear cell carcinoma^d Carcinosarcoma^d	Preferred Regimens • Paclitaxel/carboplatin every 3 weeks^{a,h} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^g (ICON-7 & GOG-218)	Other Recommended Regimens • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{a,h,k} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin every 3 weeks^g • Docetaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab (GOG-218)	Useful in Certain Circumstances • Paclitaxel/cisplatin • Docetaxel/oxaliplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab • IV/IP paclitaxel/carboplatin • IV/IP paclitaxel/cisplatin (for optimally debulked stage II–III disease) • For carcinosarcoma: ▶ Carboplatin/ifosfamide ▶ Cisplatin/ifosfamide ▶ Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^g
Mucinous carcinoma^d	Preferred Regimens • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumab (category 2B for bevacizumab) • Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumab (category 2B for bevacizumab) • Paclitaxel/carboplatin every 3 weeks^{a,h} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^g (ICON-7 & GOG-218)	Other Recommended Regimens • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{a,h,k} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin every 3 weeks^g • Docetaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab (GOG-218)	Useful in Certain Circumstances • Paclitaxel/cisplatin • Docetaxel/oxaliplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab
Low-grade serous/Grade I endometrioid^{d,e,f}	Preferred Regimens • Paclitaxel/carboplatin every 3 weeks^{a,h} ± maintenance letrozole (category 2B¹) or other hormonal therapy (category 2B)¹ • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^g (ICON-7 & GOG-218) • Hormone therapy (aromatase inhibitors: anastrozole, letrozole, exemestane) (category 2B)	Other Recommended Regimens • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{a,h,k} • Docetaxel/carboplatin ± maintenance letrozole (category 2B¹) or other hormonal therapy (category 2B)¹ • Carboplatin/liposomal doxorubicin ± maintenance letrozole (category 2B¹) or other hormonal therapy (category 2B)¹ • Paclitaxel weekly/carboplatin every 3 weeks^g • Docetaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab (GOG-218) • Hormone therapy (leuprolide acetate, goserelin acetate, tamoxifen¹, fulvestrant¹) (category 2B)	Useful in Certain Circumstances • Paclitaxel/cisplatin • Docetaxel/oxaliplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab (category 2B)

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):

- со комплетен одговор или непостоење на дефинитивен доказ за постоење на болест, се оставаат на следење
- оние кои имале парцијален одговор или се аплицира Niraparib (не е достапен во Р. С. Македонија) или терапија за перзистентна болест/повратна болест
- пациентки кои манифестираше 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 или парцијален одговор на примарниот третман, се оставаат на следење (само за 2 стадиум на болест), а кај повисоките стадиуми се аплицира Olaparib/Niraparib (Niraparib не е достапен во Р. С. Македонија). Во случај на стабилна болест или прогресија, тогаш се продолжува со аплицирање на терапија за перзистентна/повратна болест.

2. Кај оние пациентки кои ПРИМАЛЕ 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		Beverizumab during primary therapy		
BRCA1/2 status	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			—		
Beverizumab	—	—			—
Beverizumab/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, He4 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 одложува третманот до појава на клинички релапс (со чести месечни контроли) 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-сензитивна и и платина-резистентна болест.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2025 Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial Ovarian (including LCOC)⁹/Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer

Recurrence Therapy for Platinum-Sensitive Disease ^P (alphabetical order)		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens ^S	Useful in Certain Circumstances
Carboplatin/ gemcitabine ¹⁴ ± bevacizumab ^{9,15} Carboplatin/liposomal doxorubicin ¹⁶ ± bevacizumab ^{9,17} Carboplatin/paclitaxel ^{9,18} ± bevacizumab ^{9,19} Cisplatin/gemcitabine ²⁰ <u>Targeted Therapy (single agents)</u> Bevacizumab ^{9,21,22}	Capecitabine Carboplatin ¹⁴ Carboplatin/docetaxel ^{23,24} Carboplatin/paclitaxel (weekly) ^{9,25} Cisplatin ¹⁵ Cyclophosphamide Doxorubicin <u>Targeted Therapy</u> Niraparib/bevacizumab (category 2B) ^{9,26} Niraparib (category 3) ^{1,27} Olaparib (category 3) ^{9,28} Pazopanib (category 2B) ²⁹ Rucaparib (category 3) ^{9,30} <u>Hormone Therapy</u> Aromatase inhibitors (anastrozole, exemestane, letrozole) Goserelin acetate Leuprolide acetate Megestrol acetate Tamoxifen ¹	For mucinous carcinoma: • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumab (category 2B for bevacizumab) ⁹ • Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumab (category 2B for bevacizumab) ⁹ Carboplatin/paclitaxel (for age >70) ^{9,w} Carboplatin/paclitaxel, albumin bound (for confirmed taxane hypersensitivity) Irinotecan/cisplatin (for clear cell carcinoma) ³¹ <u>Targeted Therapy^x</u> Dabrafenib + trametinib (for <i>BRAF</i> V600E-positive tumors) ³² Entrectinib ³³ or larotrectinib ³⁴ or repotrectinib ³⁵ (for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors) Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (for HER2-positive tumors [IHC 3+ or 2+])(category 2B) ³⁶ Mirvetuximab soravtansine-gynx ¹ (for FRα-expressing tumors [≥75% positive tumor cells]) ³⁷ Mirvetuximab soravtansine-gynx/bevacizumab ¹ (for FRα-expressing tumors [≥50% positive tumor cells]) (category 2B) ³⁸ Selpercatinib (for <i>RET</i> gene fusion-positive tumors) ³⁹ For low-grade serous carcinoma: • Avutometinib/defactinib (for <i>KRAS</i> -mutated tumors) ⁴⁰ • Trametinib ⁴¹ • Binimetinib (category 2B) ^{42,43} <u>Hormone Therapy</u> Fulvestrant (for low-grade serous carcinoma) <u>Immunotherapy^x</u> Dostarlimab-gxly (for dMMR/MSI-H recurrent or advanced tumors) ⁴⁴ Pembrolizumab (for MSI-H or dMMR solid tumors, or patients with TMB-H tumors ≥10 mutations/megabase) ⁴⁵



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2025 Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial Ovarian (including LCOC)⁹/Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer

Recurrence Therapy for Platinum-Resistant Disease (alphabetical order)		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<u>Cytotoxic Therapy</u> Cyclophosphamide (oral)/ bevacizumab ^{9,46} Docetaxel ⁴⁷ Etoposide (oral) ⁴⁸ Gemcitabine ^{19,50} Liposomal doxorubicin ^{49,50} Liposomal doxorubicin/ bevacizumab ^{9,51} Paclitaxel (weekly) ^{9,52} Paclitaxel (weekly)/ bevacizumab ^{9,4,51} Topotecan ^{53,54} Topotecan/bevacizumab ^{9,51} <u>Targeted Therapy (single agents)</u> Bevacizumab ^{9,21,22} Mirvetuximab soravtansine-gynx (for FRα-expressing tumors [≥75% positive tumor cells])(category 1) ^{x,55,56}	<u>Cytotoxic Therapy^S</u> Capecitabine Oxaliplatin Paclitaxel Carboplatin ¹⁴ Carboplatin/docetaxel ¹ Carboplatin/paclitaxel (weekly) ^{9,1} Carboplatin/gemcitabine ¹⁴ ± bevacizumab ^{9,15,17} Carboplatin/liposomal doxorubicin ¹⁶ ± bevacizumab ^{9,17,1} Carboplatin/paclitaxel ^{9,18} ± bevacizumab ^{9,19,1} Cyclophosphamide Cyclophosphamide (oral)/pembrolizumab/bevacizumab ^{58,59} Doxorubicin Gemcitabine/bevacizumab ⁶⁰ Gemcitabine/cisplatin ^{20,1} Ifosfamide Irinotecan Ixabepilone/bevacizumab (category 2B) ^{z,61} Melphalan <u>Targeted Therapy (single agents)</u> Niraparib (category 3) ^{1,27} Olaparib (category 3) ^{9,28} Pazopanib (category 2B) ²⁹ Rucaparib (category 3) ^{9,30} <u>Hormone Therapy</u> Aromatase inhibitors (anastrozole, exemestane, letrozole) Goserelin acetate Leuprolide acetate Megestrol acetate Tamoxifen ¹	Carboplatin/paclitaxel (for age >70) ^{9,w,x} Carboplatin/paclitaxel, albumin bound (for confirmed taxane hypersensitivity) ¹ <u>Immunotherapy^x</u> Dostarlimab-gxly (for dMMR/MSI-H recurrent or advanced tumors) ⁴⁴ Pembrolizumab (for patients with MSI-H or dMMR solid tumors, or TMB-H tumors ≥10 mutations/megabase) ⁴⁴ <u>Hormone Therapy</u> Fulvestrant (for low-grade serous carcinoma) <u>Targeted Therapy^x</u> Dabrafenib + trametinib (for <i>BRAF</i> V600E- positive tumors) ³² Entrectinib ³³ or larotrectinib ³⁴ or repotrectinib ³⁵ (for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors) Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (for HER2-positive tumors [IHC 3+ or 2+]) ³⁶ Mirvetuximab soravtansine-gynx/bevacizumab (for FRα-expressing tumors [≥25% positive tumor cells]) ^{38,62,63} Selpercatinib (for <i>RET</i> gene fusion-positive tumors) ³⁹ For low-grade serous carcinoma: • Avutometinib/defactinib (for <i>KRAS</i> -mutated tumors) ⁴⁰ • Trametinib ⁴¹ • Binimetinib (category 2B) ^{42,43} For mucinous carcinoma: • FOLFIRI ± bevacizumab (category 2B) ⁶⁴⁻⁶⁷

По комплетна ремисија и релапс после 6 или повеќе месеци од завршување на примарниот хемотераписки третман:

- Радиографски/клинички релапс - да се земе предвид секундарен циторедуктивен оперативен зафат, а потоа опциите се пациентката да се вклучи во клинички трајал и/или да се аплицира комбинација на платина-базирана хемотерапија (преферирана за прва рекурентна 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 (категорија 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) (категорија 1 за BRCA мутација носители).

Ретко во одредени случаи може да се аплицира т.н. NTRK терапија (Entrectinib, Larotrectinib) – не е достапна во Р. С. Македонија.

Терапијата со Bevacizumab, PARPi (Olaparib, Niraparib, Rucaparib)- Niraparib, Rucaparib не се достапни во Р. С. Македонија, NTRK терапијата (Entrectinib, Larotrectinib) не се поддржани од ФЗОМ, одн. не се на “позитивна листа” на лекови.

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	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
- High-grade serous - Endometrioid (grade 2/3) - Clear cell carcinoma^d - Carcinosarcoma^d	Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g}	- Carboplatin/liposomal doxorubicin - Docetaxel/carboplatin	For carcinosarcoma: - Carboplatin/ifosfamide - Cisplatin/ifosfamide - Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f
Mucinous carcinoma (stage IC) ^d	Preferred Regimens 5-FU/leucovorin/oxaliplatin - Capecitabine/oxaliplatin - Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g}	Other Recommended Regimens - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Docetaxel/carboplatin	Useful in Certain Circumstances None
Low-grade serous (stage IC)/Grade I endometrioid (stage IC) ^{d,e}	Preferred Regimens - 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 - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Docetaxel/carboplatin - Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B)	Useful in Certain Circumstances 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)			
Primary Therapy for Stage II–IV Disease	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
- High-grade serous - Endometrioid (grade 2/3) - Clear cell carcinoma^d - Carcinosarcoma^d	Preferred Regimens - Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} - Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218)	Other Recommended Regimens - Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} - Docetaxel/carboplatin - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f	Useful in Certain Circumstances - IP/IV paclitaxel/cisplatin (for optimally debulked stage II–III disease) - For carcinosarcoma: - Carboplatin/ifosfamide - Cisplatin/ifosfamide - Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f
Mucinous carcinoma ^d	Preferred Regimens 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 - Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} - Docetaxel/carboplatin - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f	Useful in Certain Circumstances None
Low-grade serous/Grade I endometrioid ^{d,e}	Preferred Regimens - 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 - 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 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 *BRCA1/2*-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	• Olaparib 300 mg PO twice daily • Bevacizumab 15 mg/kg IV every 21 days	• 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			
- High-grade serous - Endometrioid (grade 2/3) - Clear cell carcinoma^d - Carcinosarcoma^d	Preferred Regimens Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g}	Other Recommended Regimens - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Docetaxel/carboplatin	Useful in Certain Circumstances For carcinosarcoma: - Carboplatin/ifosfamide - Cisplatin/ifosfamide - Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f
Mucinous carcinoma (stage IC) ^d	Preferred Regimens 5-FU/leucovorin/oxaliplatin - Capecitabine/oxaliplatin - Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g}	Other Recommended Regimens - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Docetaxel/carboplatin	Useful in Certain Circumstances None
Low-grade serous (stage IC)/Grade I endometrioid (stage IC) ^{d,e}	Preferred Regimens - 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 - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Docetaxel/carboplatin - Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B)	Useful in Certain Circumstances 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)			
- High-grade serous - Endometrioid (grade 2/3) - Clear cell carcinoma^d - Carcinosarcoma^d	Preferred Regimens - Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} - Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218)	Other Recommended Regimens - Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} - Docetaxel/carboplatin - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f	Useful in Certain Circumstances - IP/IV paclitaxel/cisplatin (for optimally debulked stage II–III disease) - For carcinosarcoma: - Carboplatin/ifosfamide - Cisplatin/ifosfamide - Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f
Mucinous carcinoma ^d	Preferred Regimens 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 - Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} - Docetaxel/carboplatin - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f	Useful in Certain Circumstances None
Low-grade serous/Grade I endometrioid ^{d,e}	Preferred Regimens - 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 - 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 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 LCOC)/Fallopian Tube/Primary Peritoneal	
See Evidence Blocks on OV-C (EB-1)	
Primary Systemic Therapy Recommended Dosing	
IV/IP Paclitaxel/cisplatin • Paclitaxel 135 mg/m ² IV continuous infusion ^k Day 1; Cisplatin 75–100 mg/m ² IP Day 2 after IV paclitaxel; Paclitaxel 60 mg/m ² IP Day 8 • Repeat every 21 days x 6 cycles Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,i} • Paclitaxel 175 mg/m ² IV followed by carboplatin ^m AUC 5–6 IV Day 1 • Repeat every 21 days x 3–6 cycles ^l Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f • Dose-dense paclitaxel 80 mg/m ² IV Days 1, 8, and 15 followed by carboplatin ^k AUC 5–6 IV Day 1 • Repeat every 21 days x 6 cycles Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^f • Paclitaxel 60 mg/m ² IV followed by carboplatin AUC 2 IV • Days 1, 8, and 15; repeat every 21 days x 6 cycles (18 weeks) ^l	Docetaxel/carboplatin^l • Docetaxel 60–75 mg/m ² IV followed by carboplatin ^m AUC 5–6 IV Day 1 • Repeat every 21 days x 3–6 cycles ^l Carboplatin/liposomal doxorubicin^l • Carboplatin AUC 5 IV + pegylated liposomal doxorubicin 30 mg/m ² IV • Repeat every 28 days for 3–6 cycles ^l Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7) • Paclitaxel 175 mg/m ² 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 Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (GOG-218) • Paclitaxel 175 mg/m ² 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
Elderly Patients (age >70 years) and/or Those with Comorbidities	
Paclitaxel 135/carboplatin^{f,9} • Paclitaxel 135 mg/m ² IV + carboplatin AUC 5 IV given every 21 days x 3–6 cycles ^l Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^f • Paclitaxel 60 mg/m ² 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			
- High-grade serous - Endometrioid (grade 2/3) - Clear cell carcinoma^d - Carcinosarcoma^d	Preferred Regimens Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g}	Other Recommended Regimens - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Docetaxel/carboplatin	Useful in Certain Circumstances - For carcinosarcoma: - Carboplatin/ifosfamide - Cisplatin/ifosfamide - Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f
Mucinous carcinoma (stage IC) ^d	Preferred Regimens 5-FU/leucovorin/oxaliplatin - Capecitabine/oxaliplatin - Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g}	Other Recommended Regimens - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Docetaxel/carboplatin	Useful in Certain Circumstances None
Low-grade serous (stage IC)/Grade I endometrioid (stage IC) ^{d,e}	Preferred Regimens - 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 - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Docetaxel/carboplatin - Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B)	Useful in Certain Circumstances 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)			
- High-grade serous - Endometrioid (grade 2/3) - Clear cell carcinoma^d - Carcinosarcoma^d	Preferred Regimens - Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} - Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218)	Other Recommended Regimens - Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} - Docetaxel/carboplatin - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f	Useful in Certain Circumstances - IP/IV paclitaxel/cisplatin (for optimally debulked stage II–III disease) - For carcinosarcoma: - Carboplatin/ifosfamide - Cisplatin/ifosfamide - Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f
Mucinous carcinoma ^d	Preferred Regimens 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 - Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} - Docetaxel/carboplatin - Carboplatin/liposomal doxorubicin - Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f	Useful in Certain Circumstances None
Low-grade serous/Grade I endometrioid ^{d,e}	Preferred Regimens - 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 - 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 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 обзERVација

IC – стадиум – можат да се остават на обзERVација 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	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• High-grade serous • Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma^d • Carcinosarcoma^d	• Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g}	• Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin	For carcinosarcoma: • Carboplatin/ifosfamide • Cisplatin/ifosfamide • Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f
Mucinous carcinoma (stage IC) ^d	• 5-FU/leucovorin/oxaliplatin • Capecitabine/oxaliplatin • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g}	• Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin	• None
Low-grade serous (stage IC)/Grade I endometrioid (stage IC) ^{d,e}	• 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)	• Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin • Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B)	• 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 пациентиките или се вклучува хормонална терапија на одржување (нпр. Letrozole) (категиорија 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 II–IV Disease (See Principles of Maintenance PARPi Therapy on OV-C, 3 of 11)			
• High-grade serous Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma^d • Carcinosarcoma^d	Preferred Regimens • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218)	Other Recommended Regimens • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f	Useful in Certain Circumstances • IP/IV paclitaxel/cisplatin (for optimally debulked stage II–III disease) • For carcinosarcoma: ▶ Carboplatin/ifosfamide ▶ Cisplatin/ifosfamide ▶ Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f
	Preferred Regimens • 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 • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f	Useful in Certain Circumstances • None
Low-grade serous/Grade I endometrioid ^{d,e}	Preferred Regimens • 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 • 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 • 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 обсервација

IC – стадиум – можат да се остават на обсервација 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) (категиорија 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	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• High-grade serous • Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma^d • Carcinosarcoma^d	• Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g}	• Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin	For carcinosarcoma: • Carboplatin/ifosfamide • Cisplatin/ifosfamide • Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f
Mucinous carcinoma (stage IC)^d	Preferred Regimens • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin • Capecitabine/oxaliplatin • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g}	Other Recommended Regimens • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin	Useful in Certain Circumstances • None
Low-grade serous (stage IC)/Grade I endometrioid (stage IC)^{d,e}	Preferred Regimens • 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 • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Docetaxel/carboplatin • Hormone therapy (leuprolide acetate, tamoxifen) (category 2B)	Useful in Certain Circumstances • 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) (категиорија 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 II–IV Disease (See Principles of Maintenance PARPi Therapy on OV-C, 3 of 11)			
• High-grade serous • Endometrioid (grade 2/3) • Clear cell carcinoma^d • Carcinosarcoma^d	Preferred Regimens • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + maintenance bevacizumab^{f,i} (ICON-7 & GOG-218)	Other Recommended Regimens • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f	Useful in Certain Circumstances • IP/IV paclitaxel/cisplatin (for optimally debulked stage II–III disease) • For carcinosarcoma: ▶ Carboplatin/ifosfamide ▶ Cisplatin/ifosfamide ▶ Paclitaxel/ifosfamide (category 2B)^f
Mucinous carcinoma ^d	Preferred Regimens • 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 • Paclitaxel weekly/carboplatin weekly^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/liposomal doxorubicin • Paclitaxel weekly/carboplatin q3weeks^f	Useful in Certain Circumstances • None
Low-grade serous/Grade I endometrioid ^{d,e}	Preferred Regimens • 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 • 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 • 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	
• Serous cystadenoma	Benign
• Serous adenofibroma	Benign
• Serous surface papilloma	Benign
• Serous borderline tumor/atypical proliferative serous tumor	Borderline
• Serous borderline tumor-micropapillary variant/non-invasive low-grade serous carcinoma	Carcinoma in-situ/grade III intraepithelial neoplasia
• Low-grade serous	Malignant
• High-grade serous	Malignant
Mucinous Tumors	
• Mucinous cystadenoma	Benign
• Mucinous adenofibroma	Benign
• Mucinous borderline tumor/atypical proliferative mucinous tumor	Borderline
• Mucinous carcinoma	Malignant
Endometrioid Tumors	
• Endometriotic cyst	Benign
• Endometriotic cystadenoma	Benign
• Endometriotic adenofibroma	Benign
• Endometrioid borderline tumor/atypical proliferative endometrioid tumor	Borderline
• Endometrioid carcinoma	Malignant
Clear Cell Tumors	
• Clear cell cystadenoma	Benign
• Clear cell adenofibroma	Benign
• Clear cell borderline tumor/atypical proliferative clear cell tumor	Borderline
• Clear cell carcinoma	Malignant

Brenner Tumors	
• Brenner tumor	Benign
• Borderline Brenner tumor/atypical proliferative Brenner tumor	Borderline
• Malignant Brenner tumor	Malignant
Seromucinous Tumors	
• Seromucinous cystadenoma	Benign
• Seromucinous adenofibroma	Benign
• Seromucinous borderline tumor/atypical proliferative seromucinous tumor	Borderline
• Seromucinous carcinoma	Malignant
Undifferentiated carcinoma	Malignant
Mesenchymal Tumors	
• Low-grade endometrioid stromal sarcoma	Malignant
• High-grade endometrioid stromal sarcoma	Malignant
Mixed Epithelial & Mesenchymal Tumors	
• Adenosarcoma	Malignant
• Carcinosarcoma	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 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 debulking (доколку е можно).
 - Доколку се докаже неинвазивна болест, тогаш се продолжува со следење.
 - При добиен хисто-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 потребно/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 (категирија 2Б) или се започнува со платина-базирана хемотерапија (категирија 2Б)

* руптуриран IC – стадиум, лошо диференциран I – стадиум

** присуство на хетерологни елементи

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

- пост-оперативно се прави комплетен стејџинг на болеста
- во случаи кога нема комплетно стејдирање на болеста, тогаш се прави контрастен КТ граден кош, абдомен и карлица
- во случај на наод за дисгермином (dysgerminoma) или 1 степен (grade 1) на иматурен тератом (immature teratoma) се одредува дијагностичко иследување (имицинг) и следење на ту-маркерите: beta-human chorionic gonadotropin (beta-hCG) и Alpha-fetoprotein (AFP), Lactate dehydrogenase (LDH), во одредени случаи CA 125:
 - кога има наод на имицинг и има позитивни ту-маркери, тогаш се пристапува повторно или кон фертилитет презервирачка операција со сеопфатно стејдирање, или кон операција без презервирање на фертилитет следена со операција и комплетно стејдирање
 - кога нема наод од имицинг, 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 имицинг 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: Alpha-fetoprotein (AFP), Glypican-3 (a sensitive marker), SALL4 и cytokeratins:

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

3. Третманот 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

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

- при комплетен клинички одговор, следи следење, но доколку се јави релапс, тогаш се дава повторно хемотерапија (категија 2Б) или високо-дозна хемотерапија следена со трансплантација на коскена срцевина* (категија 2Б). При комплетен одговор - следи обзервација (следење). Доколку има инкомплетен клинички одговор, тогаш се аплицира терапија за релапс.
- при постоење на резидуален тумор на имиџинг, а негативни маркери, тогаш треба да се разгледа хируршка ресекција или обзервација,
 - наод за некротично ткиво - обзервација (следење).
 - наод за бенигнен тератом - се прави имиџинг (МР, КТ 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 TTP - 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 • BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin)^d ▶ 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 • None	Useful in Certain Circumstances • Etoposide/carboplatin^a (for select patients with stage IB–III resected dysgerminoma for whom minimizing toxicity is critical) ▶ 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) • High-dose chemotherapy^b • TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)	Other Recommended Regimens (Palliative Only) • Etoposide/cisplatin (EP), if not previously used • Docetaxel • Docetaxel/carboplatin • Etoposide (oral) • Etoposide/ifosfamide/cisplatin (VIP) • Gemcitabine/paclitaxel/oxaliplatin	• Gemcitabine/oxaliplatin • Paclitaxel • Paclitaxel/carboplatin • Paclitaxel/gemcitabine • Paclitaxel/ifosfamide • Pembrolizumab (if MSI-H/dMMR or TMB-H) • 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 • Paclitaxel/carboplatin	Other Recommended Regimens • Etoposide/cisplatin (EP)	Useful in Certain Circumstances • BEP (category 2B)^d
Recurrence Therapy	Preferred Regimens • Paclitaxel/carboplatin	Other Recommended Regimens • 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 • 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	
VelP (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)	

* лековите кои се под условен буџет на УКРО, се препишуваат со ОДЛУКА од Онколошки Конзилиум и се ограничено достапни поради финансиските ограничувања на Клиниката.