



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Cancerul ovarian

Inclusiv cancerul trompelor uterine și cancerul peritoneal primar

Versiunea 2,2023 – 02.06.2023

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® disponibile la www.nccn.org/patients

Continuare



NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

Cancerul ovarian

***Deborah K. Armstrong, MD/Chair** Ω †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

***Ronald D. Alvarez, MD, MBA/Vice Chair** Ω
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

***Floor J. Backes, MD** Ω
The Ohio State University Comprehensive Cancer
Center – James Cancer Hospital and Solove
Research Institute

Lisa Barroilhet, MD Ω
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Kian Behbakht, MD Ω
University of Colorado Cancer Center

Andrew Berchuck, MD Ω
Duke Cancer Institute

***Lee-may Chen, MD** Ω
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Marie DeRosa, RN ✕

***Eric L. Eisenhauer, MD** Ω
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

***David M. Gershenson, MD** Ω
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

***Heidi J. Gray, MD** Ω
Fred Hutchinson Cancer Center

Rachel Grisham, MD Ω
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Ardeshir Hakam, MD ✕
Moffitt Cancer Center

Angela Jain, MD †
Fox Chase Cancer Center

***Amer Karam, MD** Ω †
Stanford Cancer Institute

Gottfried E. Konecny, MD Ω
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

***Charles A. Leath III, MD, MSPH** Ω
O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB

Gary Leiserowitz, MD Ω
UC Davis Comprehensive Cancer Center

***Joyce Liu, MD, MPH** † ‡
Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center

Lainie Martin, MD †
Abramson Cancer Center at the
University of Pennsylvania

***Daniela Matei, MD** Ω † ‡
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern University

Michael McHale, MD Ω
UC San Diego Moores Cancer Center

***David S. Miller, MD** Ω
UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center

Sanja Percac-Lima, MD, PhD †
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Elena Ratner, MD Ω
Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Sharon Robertson, MD, MPH Ω
Indiana University Melvin and Bren Simon
Comprehensive Cancer Center

Kerry Rodabaugh, MD Ω
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

John Schorge, MD Ω
St. Jude Children's Research Hospital/The University of
Tennessee Health Science Center

Daphne Stewart, MD, MS †
City of Hope National Medical Center

***Premal H. Thaker, MD** Ω
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and
Washington University School of Medicine

Shitanshu Uppal, MD Ω
University of Michigan Rogel Cancer Center

Roberto Vargas, MD Ω
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute

***Andrea Wahner Hendrickson, MD** †
Mayo Clinic Cancer Center

***Theresa L. Werner, MD** † ‡
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

***Emese Zsiros, MD, PhD** Ω
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

NCCN

Frankie Algieri
Lisa Hang, PhD

Ω Oncologie ginecologică	✕ Patologie
† Hematologie/oncologie hematologică	✕ Apărarea drepturilor pacientelor
‡ Medicină internă	*Membru al comitetului de redactare a discuțiilor
† Oncologie medicală	
# Îngrijire medicală	

Continuare



[Membrii Comitetului NCCN pentru Cancer Ovarian](#)

[Rezumatul actualizărilor ghidurilor](#)

Cancer epitelial cancer ovarian/cancerul trompelor uterine/cancer peritoneal primar:

[Prezentare clinică, studiu de diagnostic, stadiul clinic, tratament primar \(OV-1\)](#)

[Candidat chirurgical slab sau probabilitate scăzută de citoreducere optimă \(OV-2\)](#)

[Diagnosticare prin intervenție chirurgicală anterioară: constatări și tratament primar \(OV-3\)](#)

[Stadializare patologică, chimioterapie primară/terapie adjuvantă primară \(OV-4\)](#)

[După tratamentul primar: Terapie de întreținere \(OV-5\)](#)

[Monitorizare/Urmărire, boală recurentă \(OV-6\)](#)

[Starea bolii, terapia pentru boala persistentă sau recidivă \(OV-7\)](#)

Cancere ovariene mai puțin frecvente:

[Diagnostic \(LCOC-1\)](#)

[Carcinosarcom \(tumori mülleriene mixte maligne\) al ovarului \(LCOC-2\)](#)

[Carcinom cu celule clare al ovarului \(LCOC-3\)](#)

[Carcinom mucinos al ovarului \(LCOC-4\)](#)

[Carcinom endometrioid de gradul 1 \(LCOC-5\)](#)

[Carcinom seros de grad scăzut \(LCOC-6\)](#)

[Tumorile epiteliale ovariene la limită \(potențial malign scăzut\) \(LCOC-8\)](#)

[Tumori stromale maligne ale cordonului sexual \(LCOC-11\)](#)

[Tumori maligne cu celule germinale \(LCOC-12\)](#)

- [Regimuri de terapie sistemică – tumori maligne cu celule germinale/stromale ale cordonului sexual \(LCOC-A\)](#)

- [Supraveghere – tumori maligne cu celule germinale/stromale ale cordonului sexual \(LCOC-B\)](#)

[Principii de chirurgie \(OV-A\)](#)

[Principii de patologie \(OV-B\)](#)

[Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#)

[Gestionarea reacțiilor medicamentoase \(OV-D\)](#)

[Clasificarea histologică OMS \(OV-E\)](#)

[Stadializare \(ST-1\)](#)

[Abrevieri \(ABBR-1\)](#)

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

Găsiți o instituție membră a NCCN: <https://www.nccn.org/home/member-institutions>.

Categoriile de evidențe și consens

NCCN: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

A se vedea [Categoriile de evidențe și consens NCCN](#).

Categoriile de preferință NCCN:

Toate recomandările sunt considerate adecvate.

A se vedea [Categoriile de preferință NCCN](#).

NCCN Guidelines® reprezintă o declarație a evidențelor și a consensului autorilor cu privire la opiniile lor legate de abordările de tratament acceptate în prezent. Personalul clinic care dorește să consulte NCCN Guidelines trebuie să își folosească propriul raționament medical în contextul circumstanțelor clinice specifice pentru a stabili asistența medicală sau tratamentul unui pacient. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) nu oferă nicio declarație sau garanție, de orice natură, cu privire la conținutul, utilizarea sau aplicarea acestora, și declină orice responsabilitate pentru aplicarea sau utilizarea acestora în orice mod. NCCN Guidelines sunt protejate de drepturile de autor înregistrate de National Comprehensive Cancer Network®. Toate drepturile rezervate. NCCN Guidelines și ilustrațiile din prezentul document nu pot fi reproduse sub nicio formă fără permisiunea NCCN exprimată în mod explicit în scris. ©2023.



NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

Cancerul ovarian

Actualizările din versiunea 2.2023 a NCCN Guidelines pentru cancer ovarian față de versiunea 1.2023 includ:

OV-C 5 din 11

- Terapie primară pentru boala în stadiul I
 - Docetaxel/oxaliplatin/bevacizumab + bevacizumab de întreținere adăugat ca opțiune terapeutică primară pentru boala în stadiul IB/IC, în cadrul Utile în anumite circumstanțe
 - ◊ Adăugat ca o categorie 2A pentru carcinom seros de grad ridicat, endometrioid (gradul 2/3), cu celule clare și carcinosarcom (stadiul IB/IC)
 - ◊ Adăugat ca o categorie 2B pentru carcinomul mucinos (stadiul IC) și pentru endometrioid seros de grad scăzut (stadiul IC)/de gradul I (stadiul IC)

OV-C 6 din 11

- Terapie primară pentru boala în stadiul II-IV
 - Docetaxel/oxaliplatin/bevacizumab + bevacizumab de întreținere adăugat ca opțiune terapeutică primară pentru boala în stadiul II-IV, în cadrul Utile în anumite circumstanțe
 - ◊ Adăugat ca o categorie 2A pentru carcinom seros de grad ridicat, endometrioid (gradul 2/3), cu celule clare și carcinosarcom și pentru carcinom mucinos
 - ◊ Adăugat ca o categorie 2B pentru endometrioid seros de grad scăzut/grad I

OV-C 7 din 11

- Dozare recomandată pentru terapie sistemică primară
 - Doza adăugată pentru regimul docetaxel/oxaliplatină/bevacizumab + bevacizumab de întreținere

OV-C 9 din 11

- Terapie de recidivă pentru boala rezistentă la platină
 - Gemcitabină/bevacizumab adăugat(ă) ca opțiune terapeutică de recurență pentru boala rezistentă la platină în cadrul altor regimuri recomandate; terapie citotoxică

OV-C 11 din 11

- Referință adăugată: Nagao S, Kogiku A, Suzuki K, et al. A phase II study of the combination chemotherapy of bevacizumab and gemcitabine in women with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Ovarian Res 2020;13:14.

Actualizările din versiunea 1.2023 a NCCN Guidelines pentru cancer ovarian față de versiunea 5.2022 includ:

OV-1

- Studii de diagnostic
 - ▶ Marcator adăugat: Evaluarea endocrinologiei reproductive și a infertilității (REI) conform indicațiilor clinice
- Nota de subsol g modificată: În absența unei mutații BRCA1/2, statutul de *deficiență* de recombinare omoloagă (HRD) poate oferi informații privind amplitudinea beneficiului tratamentului cu inhibitori PARP (PĂARPi). (De asemenea, pentru OV-2, OV-3 și OV-5)
- Nota de subsol h
 - ▶ Marcator adăugat: Biopsia endometrială conform indicațiilor clinice. (De asemenea, pentru OV-2 și OV-3)

OV-5

- Terapie de întreținere
 - ▶ Nu s-a utilizat bevacizumab în timpul tratamentului primar
 - ◊ Rucaparib adăugat ca opțiune pentru mutația BRCA1/2 de tip sălbatic sau necunoscută și mutația BRCA1/2 germinală sau somatică
 - ▶ Bevacizumab utilizat ca parte a terapiei primare
 - ◊ Categoria 1 adăugată la bevacizumab + olaparib pentru deficiență de HR
 - ◊ Bevacizumab singur adăugat ca opțiune pentru deficiență de HR
 - ◊ Rucaparib adăugat ca opțiune pentru mutația BRCA1/2 germinală sau somatică
- Nota de subsol y modificată: După terapia de primă linie cu bevacizumab, datele sunt limitate în ceea ce privește terapia de întreținere cu un PARPi cu un singur agent (olaparib, niraparib sau *rucaparib*) pentru pacientele cu o mutație BRCA1/2 germinală sau somatică. Cu toate acestea, pe baza magnitudinii beneficiului terapiei de întreținere cu PARPi pentru alte subgrupuri, se poate lua în considerare utilizarea PARPi cu agent unic.

OV-6

- Monitorizare/urmărire
 - ▶ Marcatorul 2 modificat: Examenul fizic, inclusiv examenul pelvian, *așa cum este indicat clinic* (de asemenea, pentru LCOC-7 și LCOC-10)
- Nota de subsol modificată: Testele moleculare validate trebuie să fie efectuate într-o unitate aprobată de CLIA, utilizând cel mai recent țesut tumoral disponibil. Se recomandă ca analiza moleculară a tumorii să includă, cel puțin, teste pentru a identifica potențialul beneficiu al terapiei țintite care au un beneficiu tumoral specific sau fără să se cunoască tumora, inclusiv, dar fără a se limita la BRCA1/2, starea HRD, MSI, MMR, TMB, *FRα*, *RET* și NTRK, dacă testele anterioare nu au inclus aceste markere. O testare mai cuprinzătoare poate fi deosebit de importantă în cazul LCOC cu opțiuni terapeutice aprobate limitate. (De asemenea, pentru OV-7, OV-8, LCOC-7, OV-C 8 din 11 și OV-C 9A din 11)

OV-8

- Nota de subsol II modificată: Opțiunile PARPi includ niraparib, olaparib sau rucaparib. ~~Pentru pacientele cu boală sensibilă la platină care au finalizat două sau mai multe linii de tratament pe bază de platină (de preferat pentru cele cu o mutație BRCA).~~ *Pentru pacientele cu boală sensibilă la platină care au finalizat două sau mai multe linii de tratament pe bază de platină. Olaparib și rucaparib pot fi utilizate indiferent de starea BRCA (de preferat pentru cele cu o mutație BRCA). Niraparib este limitat la cele cu o mutație BRCA dăunătoare sau suspectată a fi dăunătoare. Rucaparib este limitat la cele cu o mutație BRCA dăunătoare sau suspectată a fi dăunătoare. Se recomandă prudență atunci când se utilizează PARPi de întreținere pentru o perioadă mai mare de 24 de luni.* Există date limitate cu privire la utilizarea unui PARPi de întreținere la pacientele care au primit anterior un PARPi sau după un tratament de recidivă cu bevacizumab. Combinația bevacizumab/PARPi nu este recomandată în acest moment pentru întreținere după terapia de recidivă.

LCOC-8

- Tumori epiteliale ovariene la limită (LMP)
 - ▶ Rezekție chirurgicală completă anterioară
 - ◊ Calificator modificat: Fără *carcinom seros de grad scăzut (implanturi invazive)*

LCOC-10

- Evaluare chirurgicală + reducerea volumului, dacă este cazul
 - ▶ Calificator modificat: *Carcinom seros de grad scăzut (implanturi invazive)* al ~~tumorilor epiteliale ovariene la limită (LMP)~~

OV-A (4 din 4)

- Principii de chirurgie
 - ▶ Chirurgia de conservare a fertilității
 - ◊ Sub-marcatorul modificat: Trimiteti la endocrinologul de reproducere pentru evaluare și consultare *REI*, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Actualizările din versiunea 1.2023 a NCCN Guidelines pentru cancer ovarian față de versiunea 5.2022 includ:

OV-B (1 din 3)

• Principii de patologie

► Analize moleculare ale tumorii

- ◊ Sub-marcatorul 1 modificat: ...inclusiv BRCA1/2, pierderea heterozigozității (LOH) sau starea de *deficiență* de recombinare omoloagă (HRD) în absența unei mutații BRCA germinale.
- ◊ Sub-marcatorul 2 modificat: ...inclusiv, dar fără a se limita la, BRCA1/2, starea HRD, instabilitatea microsatelitelui (MSI), repararea nepotrivirii (MMR), sarcina mutațională a tumorii (TMB), BRAF, *FRα*, *RET* și NTRK, în cazul în care testele anterioare nu au inclus aceste markere.
- ◊ Sub-marcator adăugat: Analizele moleculare pot fi efectuate pe ADN-ul tumoral circulant (ADNct sau biopsie lichidă) atunci când analiza pe bază de țesut nu este fezabilă din punct de vedere clinic.

OV-C (3 din 11)

• Principiile terapiei sistemice

► Doza/administrarea modificată pentru monoterapia cu niraparib, chimioterapia de întreținere după recurență:

- ◊ 300 mg PO o dată pe zi (*sau o doză inițială de 200 mg o dată pe zi pentru pacienții cu o greutate corporală inițială <77 kg și/sau un număr de trombocite <150.000/mm³; după 2 până la 3 luni, în absența toxicității hematologice, se poate lua în considerare creșterea la 300 mg o dată pe zi*)

► Rând adăugat pentru regimul de monoterapie cu rucaparib:

- ◊ Setare: Întreținere după chimioterapia primară
- ◊ Doză/Administrare: 600 mg PO de două ori pe zi
- ◊ Durată: Până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni

OV-C (5 din 11)

• Terapia primară pentru boala în stadiul I

► Seros de grad scăzut (stadiul IC)/endometrioid de grad I (stadiul IC)

- ◊ Alte regimuri recomandate modificate (de asemenea pentru stadiul II-IV al bolii pe OV-C 6 din 11):
 - Carboplatin/doxorubicin lipozomal ± *letrozol de întreținere (categoria 2B) sau altă terapie cu hormoni (categoria 2B)*
 - Docetaxel/carboplatin ± *letrozol de întreținere (categoria 2B) sau altă terapie cu hormoni (categoria 2B)*
 - Terapie cu hormoni (acetat de leuprolidă, tamoxifen, *fulvestrant*) (categoria 2B)

- Nota de subsol g modificată: ~~Pacienții vârstnici~~ *Persoane cu vârsta >70 de ani* și cele cu comorbidități pot fi intolerante la regimurile de chimioterapie combinată recomandate în aceste NCCN Guidelines. Pe baza aprecierii clinice și pe baza toleranței preconizate la terapii, o dozare alternativă (a se vedea OV-C, 7 din 11) poate fi adecvată pentru ~~pacienții vârstnici~~ *aceste persoane* cu cancer ovarian epitelial (inclusiv carcinosarcom, cu celule clare, mucinos și seros de grad scăzut). Au fost elaborați algoritmi pentru predicția toxicității chimioterapiei. (De asemenea, pentru OV-C, 6 din 11)

OV-C (6 din 11)

• Terapia primară pentru boala în stadiul II-IV

- Regim cu docetaxel/carboplatin/bevacizumab + întreținere cu bevacizumab (GOG-218) adăugat la alte regimuri recomandate pentru toate tipurile de boli

OV-C (7 din 11)

• Dozare recomandată pentru terapie sistemică primară

- Regim cu docetaxel/carboplatin/bevacizumab + întreținere cu bevacizumab (GOG-218) și doza adăugată

- Titlu modificat: ~~Pacienți vârstnici (vârsta >70 de ani)~~ *Persoane cu vârsta peste 70 de ani* și/sau cele cu comorbidități

- Nota de subsol m: Linkul către recomandările de dozare a carboplatinei a fost actualizat.

OV-C (8 din 11)

• Terapia în caz de recidivă pentru boala sensibilă la platină

► Alte regimuri recomandate

- ◊ Terapie țintită: Regimul cu niraparib/bevacizumab a fost modificat de la categoria 2A la categoria 2B

► Utile în anumite circumstanțe

- ◊ Terapie țintită adăugată: Selpercatinib (pentru tumorile pozitive la fuziunea genei RET) (de asemenea pentru OV-C 9 din 11)

- Nota de subsol t modificată: Pentru dozele recomandate pentru ~~pacienții vârstnici~~ *persoanele cu vârsta de peste 70 de ani*, a se vedea OV-C, 7 din 11. (De asemenea, pentru OV-C, 9A din 11)



Actualizările din versiunea 1.2023 a NCCN Guidelines pentru cancer ovarian față de versiunea 5.2022 includ:

OV-C (9 din 11)

- Terapie de recidivă pentru boala rezistentă la platină
 - ▶ Regimuri preferate
 - ◊ Terapie țintită adăugată: Mirvetuximab soravtansine-gynx (pentru tumorile care exprimă FRα)
 - ▶ Alte regimuri recomandate
 - ◊ Terapie citotoxică adăugată:
 - Regimuri pe bază de carboplatin (unic sau combinat):
 - Carboplatin
 - Carboplatin/docetaxel
 - Carboplatin/paclitaxel (săptămânal)
 - Carboplatin/gemcitabină ± bevacizumab
 - Carboplatin/doxorubicin lipozomal ± bevacizumab
 - Carboplatin/paclitaxel ± bevacizumab
 - Gemcitabină/cisplatin
 - Ixabepilonă/bevacizumab (categoria 2B)
 - ▶ Utile în anumite circumstanțe
 - ◊ Regimuri pe bază de carboplatin adăugate:
 - Carboplatin/paclitaxel (pentru vârste >70)
 - Carboplatin/paclitaxel, legat de albumină (pentru hipersensibilitatea confirmată la taxan)
 - ◊ Terapie țintită adăugată: Mirvetuximab soravtansine-gynx/bevacizumab (pentru tumorile care exprimă FRα) (categoria 2B)
- Notă de subsol * adăugată: A nu se utiliza în boli refractare la platină.
- Nota de subsol y adăugată: Pentru cele tratate anterior cu taxani.

OV-C 11 din 11

- Referințele au fost actualizate.

Epitelial Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/ Cancer peritoneal primar

PREZENTARE CLINICĂ

Masă pelviană suspectă/palpabilă la examenul abdominal/pelvic și/sau ascită, distensie abdominală și/sau
Simptome fără sursă de malignitate (de exemplu, balonare, dureri pelviene/abdominale, dificultăți în a mânca sau senzație de sațietate rapidă, simptome urinare [urgență sau frecvență])

STUDII DE DIAGNOSTIC

- Examen abdominal/pelvic
- Ecografie și/sau CT/RMN abdominal/pelvic, după cum este indicat din punct de vedere clinic^{a,b}
- CT toracic sau radiografie toracică după cum este indicat din punct de vedere clinic^{a,c}
- Hemoleucograma completă (CBC), profil chimic cu testul funcției hepatice (LFT)
- CA-125 sau alte markere tumorale, după cum este indicat din punct de vedere clinic^d
- Evaluarea stării de performanță și a stării de nutriție
- Evaluare gastrointestinală (GI), după cum este indicat din punct de vedere clinic
- Evaluarea endocrinologiei reproductive și a infertilității (REI) conform indicațiilor clinice
- Obținerea antecedentelor familiale^{e,f,g}
- Trimiterea la ginecologul oncolog în cazul leziunilor suspecte din punct de vedere clinic^h

STADIUL CLINIC^h

- IA (fertilitate dorită)
- IB (fertilitate dorită)
- IA–IV, candidat chirurgical, probabil citoreducere optimă (nu se dorește fertilitatea)
- Candidat chirurgical slab sau Probabilitate scăzută de citoreducere optimăⁱ

TRATAMENT PRIMAR^{h,i,j}

- Salpingo-ooforectomie unilaterală (USO) + stadializare chirurgicală comprehensivă^{i,j,k,l}
- Salpingo-ooforectomie unilaterală (BSO) + stadializare chirurgicală comprehensivă^{i,j,k,l}
- Histerectomie/BSO + stadializare completă^{i,j} și reducere a volumului, după caz
- [A se vedea Terapia neoadjuvantă \(OV-2\)^m](#)

Pacientele cu cancer ovarian, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar trebuie să fie supuse unei evaluări a riscului genetic și testelor germinale și somatice (dacă nu au fost efectuate anterior)^{e,f,g,j}

[A se vedea Stadializare patologică \(OV-4\)](#)

Pentru cancerul ovarian mai puțin frecvent (LCOC),ⁿ [a se vedea LCOC-1](#)

Diagnosticare prin intervenție chirurgicală anterioară sau biopsie tisulară (citopatologie)

[A se vedea Studii de diagnostic, Constatări și Tratament primar \(OV-3\)](#)

^a Imagistică efectuată cu contrast oral și intravenos (cu excepția cazului în care este contraindicat) și contrast rectal, după caz.

^b Tomografia cu emisie de pozitroni (PET)/CT, RMN sau PET/RMN pot fi indicate pentru leziuni nedeterminate, dacă rezultatele vor modifica gestionarea.

^c Se preferă CT toracic dacă există preocupări pentru boala metastatică sau diseminată.

^d Alte markere tumorale pot include inhibina, beta-gonadotropina corionică umană (β-hCG), alfa-fetoproteina, lactat dehidrogenază (LDH), antigenul carcinoembrionar (CEA) și CA 19-9. A se vedea [Discuție](#), pentru utilitatea testelor de diagnosticare.

^e [A se vedea NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: de sân, Ovarian și Pancreatic](#) și [NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: colorectal](#).

^f Starea BRCA1/2 germinal și somatic informează despre terapia de întreținere.

^g În absența unei mutații BRCA1/2, starea de deficiență de recombinare omologă (HRD) poate oferi informații cu privire la amplitudinea beneficiului terapiei cu inhibitori PARP (PARPi) ([A se vedea OV-B](#)).

^h Evaluarea de un oncolog ginecolog este recomandată pentru:

- Toate pacientele cu suspiciuni de tumori maligne ovariene; datele publicate demonstrează că evaluarea primară și reducerea volumului de un oncolog ginecolog au ca rezultat un avantaj de supraviețuire.
- Pacientele care sunt evaluate pentru terapie neoadjuvantă înainte de a fi considerate un candidat slab la chirurgie.
- Gestionarea carcinoamelor intraepiteliale tubare seroase ascunse (STIC-uri).
- Luarea în considerare a evaluării laparoscopice pentru a determina fezabilitatea intervenției chirurgicale de reducere a volumului la anumite paciente.
- Biopsia endometrială conform indicațiilor clinice.

ⁱ [A se vedea Principii de chirurgie \(OV-A\)](#).

^j [A se vedea Principii de patologie \(OV-B\)](#).

^k Poate fi o opțiune pentru anumite paciente cu stadiu IC pe baza histologiei.

^l Conservarea uterului pentru potențiale abordări viitoare de reproducere asistată.

^m [A se vedea Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și [Gestionarea reacțiilor medicamentoase \(OV-D\)](#).

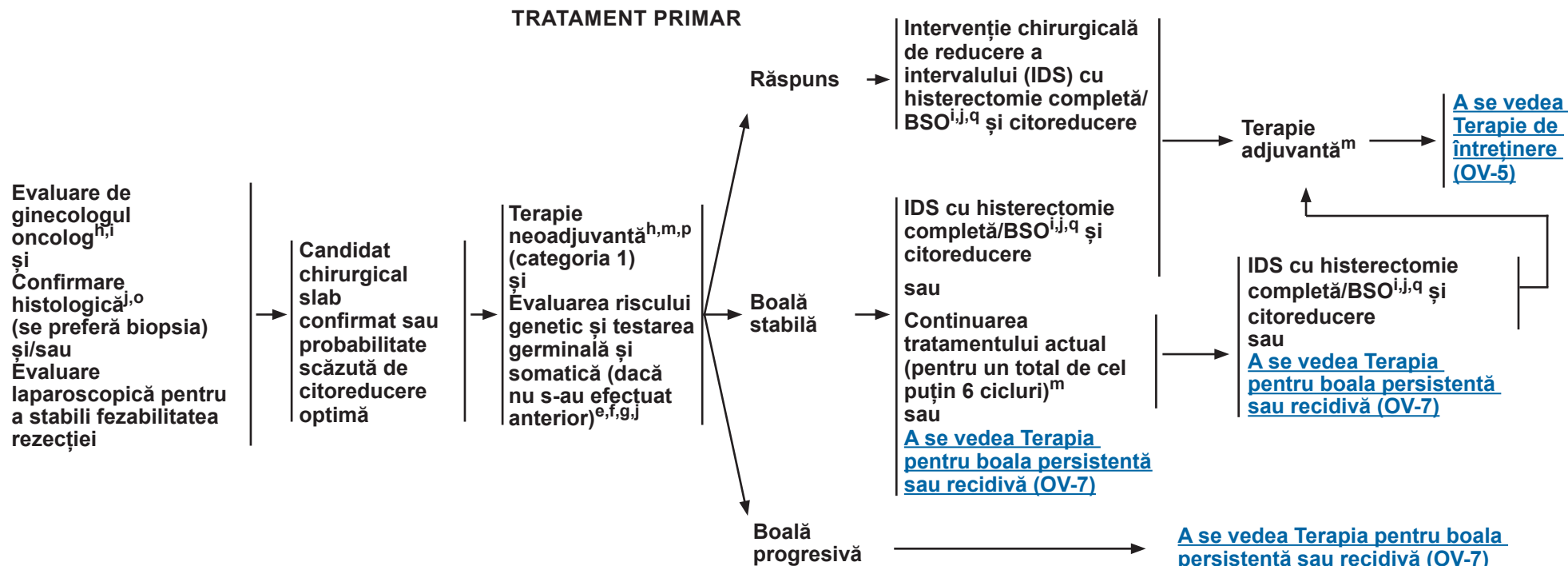
ⁿ Carcinosarcom, tumori cu celule clare, mucinoase, seroase de grad scăzut, endometrioide de gradul 1, epiteliale la limită, tumori stromale maligne ale cordonului sexual și tumori cu celule germinale.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

Epitelial Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/ Cancer peritoneal primar

CANDIDAT CHIRURGICAL SLAB SAU PROBABILITATE SCĂZUTĂ DE CITOREDUCERE OPTIMĂ TERAPIA NEOADJUVANTĂ



^e A se vedea [NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: de sân, Ovarian și Pancreatic](#) și [NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: colorectal](#).

^f Starea *BRCA1/2* germinal și somatic informează despre terapia de întreținere.

^g În absența unei mutații *BRCA1/2*, starea HRD poate furniza informații cu privire la amploarea beneficiului terapiei PARPi ([A se vedea OV-B](#)).

^h Evaluarea de un oncolog ginecolog este recomandată pentru:

- Toate pacientele cu suspiciuni de tumori maligne ovariene; datele publicate demonstrează că evaluarea primară și reducerea volumului de un oncolog ginecolog au ca rezultat un avantaj de supraviețuire.
- Pacientele care sunt evaluate pentru terapie neoadjuvantă înainte de a fi considerate un candidat slab la chirurgie.
- Managementul STIC-urilor oculte.
- Luarea în considerare a evaluării laparoscopice pentru a determina fezabilitatea intervenției chirurgicale de reducere a volumului la anumite paciente.
- Biopsia endometrială conform indicațiilor clinice.

ⁱ A se vedea [Principii de chirurgie \(OV-A\)](#).

^j A se vedea [Principii de patologie \(OV-B\)](#).

^m A se vedea [Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și [Gestionarea reacțiilor medicamentoase \(OV-D\)](#).

^o dacă biopsia nu este fezabilă, se poate utiliza citopatologia din ascită sau efuzia pleurală combinată cu un raport CA-125:CEA de >25.

^p Se preferă intervenția chirurgicală de finalizare după 3–4 cicluri; cu toate acestea, intervenția chirurgicală poate fi efectuată după 4–6 cicluri, pe baza aprecierii clinice a ginecologului oncolog.

^q Chimioterapia intraperitoneală hipertermică (HIPEC) cu cisplatin (100 mg/m²) poate fi luată în considerare în momentul IDS pentru boala în stadiul III.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

Epitelial Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/ Cancer peritoneal primar

DIAGNOSTICARE PRIN INTERVENȚIE CHIRURGICALĂ ANTERIOARĂ

Pacientă trimisă
cu cancer
ovarian nou
diagnosticat
după o
procedură
chirurgicală
recentă

- Evaluarea de oncologul ginecolog^h
- Obținerea antecedentelor familiale^e
- Evaluarea riscului genetic și testarea germinală și somatică^{e,f,g} (dacă nu s-a efectuat anterior)
- Revizuirea studiilor imagistice anterioare, a notelor operatorii și a patologieiⁱ
- Imagistică, după cum este indicat^a din punct de vedere clinic (de exemplu, CT/RMN toracic/abdominal/pelvian, PET/CT și/sau ecografie)
- Hemogramă, profil chimic cu LFT
- CA-125 sau alte markere tumorale, după cum este indicat din punct de vedere clinic^d

CONSTATĂRI

Nu există dovezi de boală reziduală în urma analizei (suspect stadiul I)

Nu există dovezi de boală reziduală în urma analizelor (stadiu suspect II–IV)

Dovada bolii reziduale în urma studiului de diagnostic

Carcinosarcom ([A se vedea LCOC-2](#))
sau
Tumori epiteliale ovariene la limită ([A se vedea LCOC-8](#))
sau
Tumori maligne cu celule germinale ([A se vedea LCOC-11](#))
sau
Tumori stromale maligne ale cordonului sexual ([A se vedea LCOC-12](#))

TRATAMENT PRIMAR

Luați în considerare stadializarea chirurgicală^{i,j} (dacă nu s-a efectuat anterior) dacă se ia în considerare observarea sau pentru a informa despre deciziile privind terapia sistemică^r

Luați în considerare stadializarea chirurgicală^{i,j} dacă nu s-a efectuat anterior, pentru a informa despre deciziile privind terapia sistemică^r

Suspect de boală reziduală rezectabilă → Chirurgie citoreductivă tumorală^{i,j}

Suspect de boală reziduală nerezetabilă → [A se vedea Terapia neoadjuvantă \(OV-2\)](#)

[A se vedea
Terapie
adjuvantă
\(OV-4\)](#)

^a Imagistică efectuată cu contrast oral și intravenos (cu excepția cazului în care este contraindicat) și contrast rectal, după caz.

^d Alte markere tumorale pot include inhibina, β-hCG, alfa-fetoproteina, LDH, CEA și CA 19-9. A se vedea [Discuție](#), pentru utilitatea testelor de diagnosticare.

^e [A se vedea NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: de sân, Ovarian și Pancreatic](#) și [NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: colorectal](#).

^f Starea *BRCA1/2* germinal și somatic informează despre terapia de întreținere.

^g În absența unei mutații *BRCA1/2*, starea HRD poate furniza informații cu privire la amplitudinea beneficiului terapiei PARPi ([A se vedea OV-B](#)).

^h Evaluarea de un oncolog ginecolog este recomandată pentru:

- Toate pacientele cu suspiciuni de tumori maligne ovariene; datele publicate demonstrează că evaluarea primară și reducerea volumului de un oncolog ginecolog au ca rezultat un avantaj de supraviețuire.
- Pacientele care sunt evaluate pentru terapie neoadjuvantă înainte de a fi considerate un candidat slab la chirurgie.
- Managementul STIC-urilor oculte.
- Luarea în considerare a evaluării laparoscopice pentru a determina fezabilitatea intervenției chirurgicale de reducere a volumului la anumite paciente.
- Biopsia endometrială conform indicațiilor clinice.

ⁱ [A se vedea Principii de chirurgie \(OV-A\)](#).

^j [A se vedea Principii de patologie \(OV-B\)](#).

^r Deși nu s-a demonstrat că o stadializare chirurgicală cuprinzătoare îmbunătățește supraviețuirea la pacientele fără semne de boală reziduală, aceasta poate fi importantă pentru determinarea celor mai adecvate opțiuni de gestionare postoperatorie, inclusiv selectarea tratamentului adjuvant și de întreținere.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

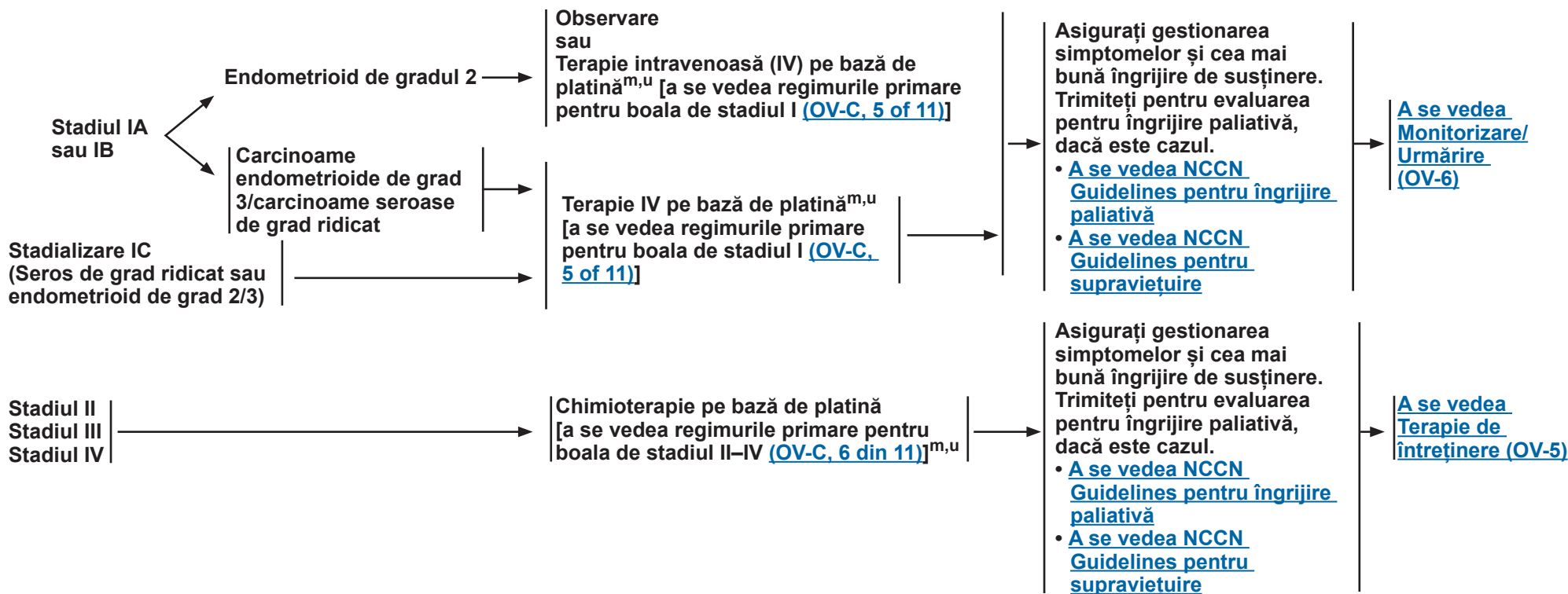
Epitelial Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/ Cancer peritoneal primar

STADIALIZAREA PATOLOGICĂ^{s,t}

CHIMIOTERAPIE PRIMARĂ/TERAPIE ADJUVANTĂ PRIMARĂ^u

LCOC, orice stadiu^{n,t}

[A se vedea LCOC-1](#)



^m [A se vedea Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și [Gestionarea reacțiilor medicamentoase \(OV-D\)](#).

ⁿ Carcinosarcom, tumori cu celule clare, mucinoase, seroase de grad scăzut, endometrioide de gradul 1, epiteliale la limită, tumori stromale maligne ale cordonului sexual și tumori cu celule germinale.

^s Patologii recomandă clasificarea cancerului ovarian seros ca fiind fie de grad scăzut, fie de grad ridicat. Gradul 2 seros este considerat de grad ridicat.

^t Luați în considerare revizuirea patologică de experți, pentru a confirma diagnosticul histologic. [A se vedea clasificarea histologică OMS \(OV-E\)](#).

^u Pacientele care primesc chimioterapie primară vor fi monitorizate după cum urmează:

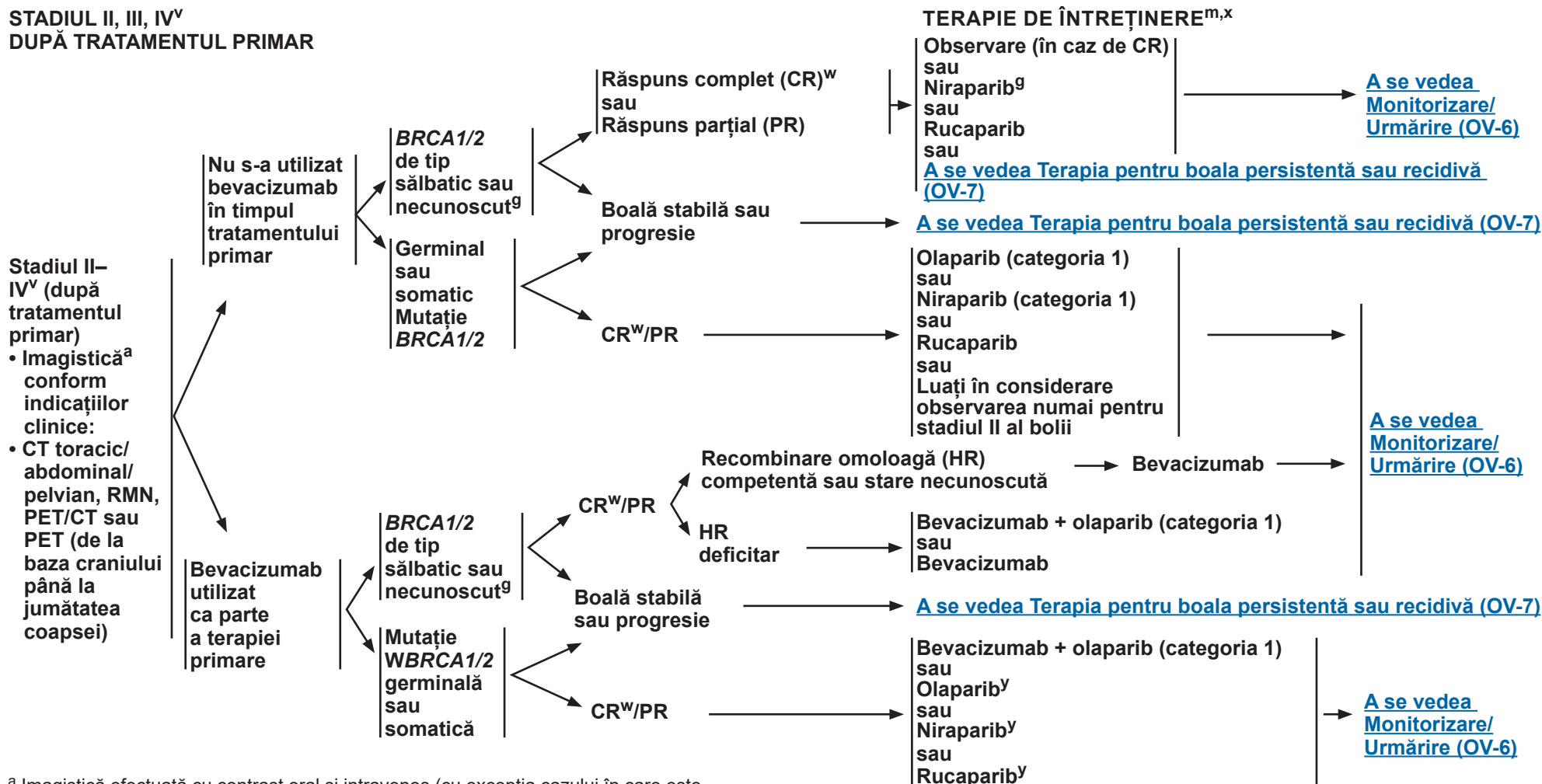
1. La fiecare 1–3 cicluri: examen fizic și luarea în considerare a unui examen pelvian.
2. Conform indicațiilor: hemoleucograma și profilurile chimice intermediare.
3. Nivelurile CA-125 sau alte markere tumorale, după cum este indicat din punct de vedere clinic, înainte de fiecare ciclu de chimioterapie.
4. CT sau RMN toracic/abdominal/pelvian cu contrast, PET/CT (de la baza craniului până la jumătatea coapsei) sau PET, după cum este indicat.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

Epitelial Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/ Cancer peritoneal primar

STADIUL II, III, IV^v DUPĂ TRATAMENTUL PRIMAR



^a Imagistică efectuată cu contrast oral și intravenos (cu excepția cazului în care este contraindicat) și contrast rectal, după caz.

^g În absența unei mutații *BRCA1/2*, starea HRD poate furniza informații cu privire la amplitudinea beneficiului terapiei PARPi ([A se vedea OV-B](#)).

^m [A se vedea Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și [Gestionarea reacțiilor medicamentoase \(OV-D\)](#).

^v Recomandări post-tratament primar pentru carcinomul seros de grad ridicat în stadiul II–IV sau carcinom endometrioid de grad 2/3; luați în considerare carcinomul cu celule clare sau carcinosarcomul cu o mutație *BRCA1/2*.

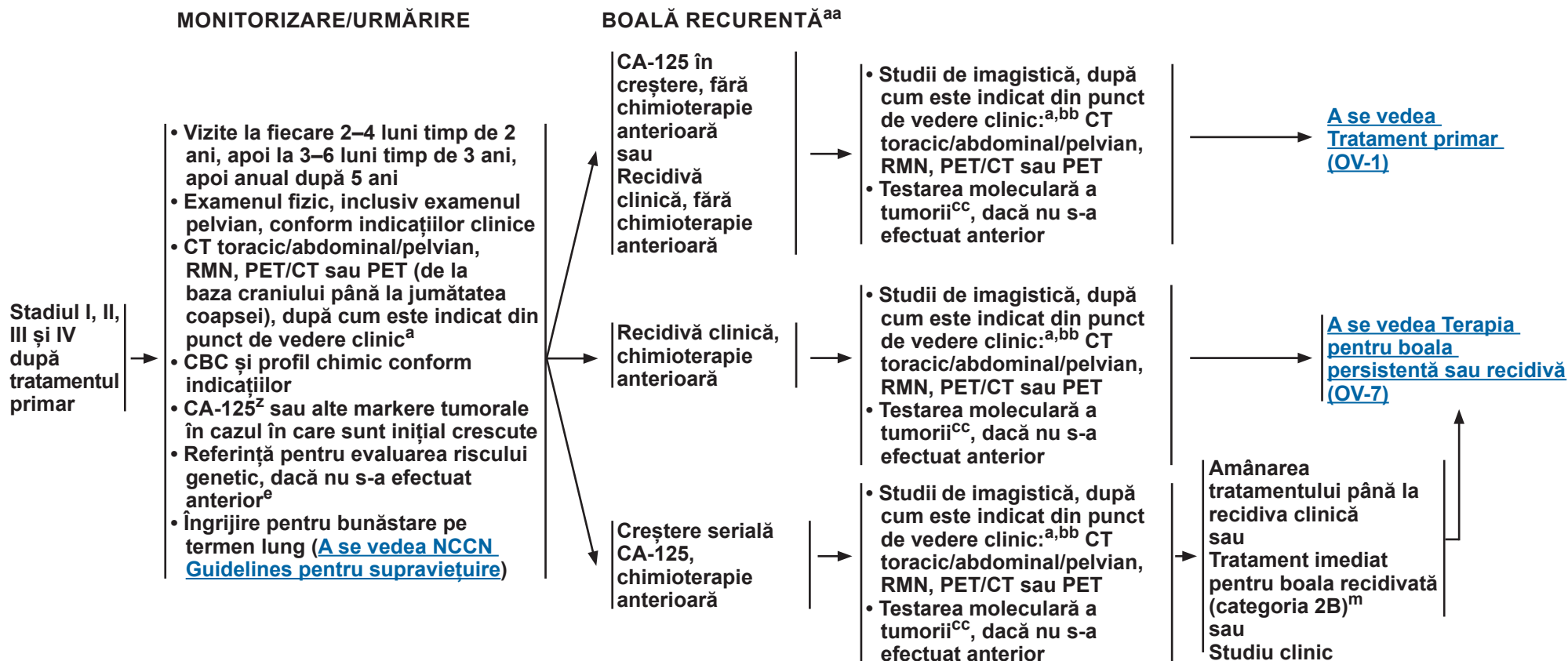
^w Nu există dovezi definitive de boală.

^x Datele sunt limitate în ceea ce privește terapia de întreținere cu un PARPi pentru pacientele cu boală în stadiul II.

^y După terapia de primă linie cu bevacizumab, datele sunt limitate în ceea ce privește terapia de întreținere cu un PARPi cu un singur agent (olaparib, niraparib sau rucaparib) pentru pacientele cu o mutație *BRCA1/2* germinală sau somatică. Cu toate acestea, pe baza magnitudinii beneficiului terapiei de întreținere cu PARPi pentru alte subgrupuri, se poate lua în considerare utilizarea PARPi cu agent unic.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



^a Imagistică efectuată cu contrast oral și intravenos (cu excepția cazului în care este contraindicat) și contrast rectal, după caz.

^e [A se vedea NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: de sân, Ovarian și Pancreatic](#) și [NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: colorectal](#).

^m [A se vedea Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și [Gestionarea reacțiilor medicamentoase \(OV-D\)](#).

^z Există date privind utilitatea CA-125 pentru monitorizarea cancerului ovarian după finalizarea tratamentului primar. A se vedea [Declarație privind poziția Societății de Oncologie Ginecologică \(SGO\)](#) și [Discuție](#).

^{aa} Luați în considerare gestionarea simptomelor și cea mai bună îngrijire de susținere. A se vedea [NCCN Guidelines pentru îngrijire paliativă](#). Trimiteți pentru evaluarea pentru îngrijire paliativă, dacă este cazul.

^{bb} Imagistica de supraveghere poate fi indicată atunci când markerele tumorale sunt considerate nesigure, examenul fizic nu este fiabil și/sau există un risc ridicat de recidivă.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

Epitelial Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/ Cancer peritoneal primar

STAREA BOLII^{e,cc,dd}

TERAPIE PENTRU BOALA PERSISTENTĂ SAU RECIDIVĂ^{m,ff,gg,hh}

Boala rezistentă la platină:^{ee}
Progresie în urma tratamentului
primar, de întreținere sau de recidivă
sau
Boală stabilă sau persistentă
(dacă nu se află pe terapie de
întreținere)
sau
Remisiune completă și recidivă <6 luni
după terminarea chimioterapiei

Studiu clinic^{ii,jj}
și/sau
Cea mai bună îngrijire de susținere ([A se vedea NCCN](#)
[Guidelines pentru îngrijire paliativă](#))
și/sau
Terapie în caz de recidivă ([A se vedea OV-C, 9 din 11](#))^{m,ii,kk}

Boala sensibilă la platină:^{ee}
Remisiune completă și recidivă
≥6 luni după terminarea
chimioterapiei anterioare

[A se vedea](#)
[OV-8](#)

^e [A se vedea NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: de sân, Ovarian și Pancreatic](#) și [NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: colorectal](#).

^m [A se vedea Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și [Gestionarea reacțiilor medicamentose \(OV-D\)](#).

^{cc} Testele moleculare validate trebuie să fie efectuate într-o unitate aprobată de CLIA, utilizând cel mai recent țesut tumoral disponibil. Se recomandă ca analiza moleculară a tumorii să includă, cel puțin, teste pentru a identifica potențialul beneficiu al terapiilor țintite care au un beneficiu tumoral specific sau fără să se cunoască tumora, inclusiv, dar fără a se limita la *BRCA1/2*, starea HRD, MSI, MMR, TMB, FRα, *RET* și *NTRK*, dacă testele anterioare nu au inclus aceste markere. O testare mai cuprinzătoare poate fi deosebit de importantă în cazul LCOC cu opțiuni terapeutice aprobate limitate ([A se vedea OV-B](#)).

^{dd} Testarea moleculară a tumorii înainte de inițierea tratamentului pentru boala persistentă/recidivată, dacă nu a fost efectuată anterior.

^{ee} Definițiile de boală sensibilă la platină și rezistentă la platină sunt imprecise; trebuie utilizate judecata clinică și flexibilitatea în determinarea opțiunilor de tratament.

^{ff} Datele sunt limitate în ceea ce privește terapia primară și de întreținere pentru LCOC recidivată/persistentă.

^{gg} În timpul și după tratamentul pentru recidivă, pacientele trebuie evaluate după cum este indicat, cu markere tumorale și imagistică repetată (cu modalitățile utilizate anterior) pentru a documenta răspunsul și/sau starea bolii.

^{hh} [A se vedea Proceduri chirurgicale paliative auxiliare \(OV-A 4 din 4\)](#).

ⁱⁱ Paciente care progresează la 2 regimuri terapeutice consecutive fără dovezi de beneficii clinice au o probabilitate redusă de a beneficia de o terapie suplimentară. Decizia de a oferi studii clinice, de a oferi doar îngrijiri de susținere sau terapie suplimentară trebuie să fie luată în mod individual.

^{jj} Studiile clinice cu agenți mai noi trebuie să fie luate în considerare cu fermitate.

^{kk} Poate fi luată în considerare radioterapie (RT) localizată paliativă.

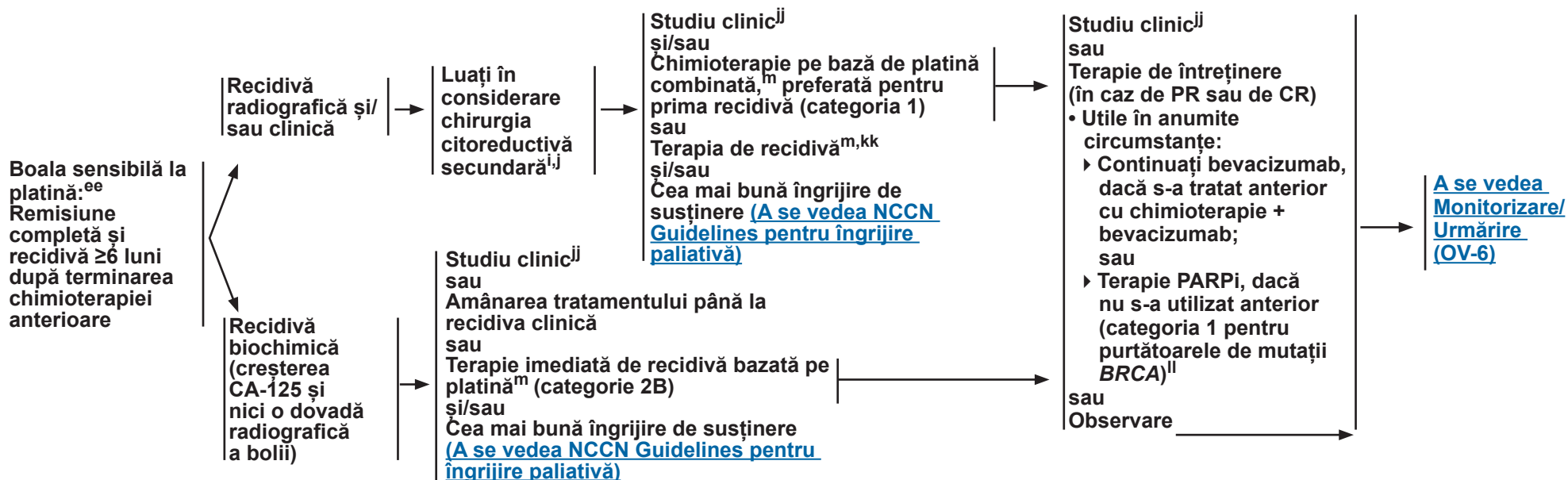
Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

Epitelial Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/ Cancer peritoneal primar

STAREA BOLII^{e,cc,dd}

TERAPIA ÎN CAZ DE RECIDIVĂ PENTRU BOALA SENSIBILĂ LA PLATINĂ^{m,ff,gg,hh}



^e [A se vedea NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: de sân, Ovarian și Pancreatic](#) și [NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: colorectal](#).

ⁱ [A se vedea Principii de chirurgie \(OV-A\)](#).

^j [A se vedea Principii de patologie \(OV-B\)](#).

^m [A se vedea Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și [Gestionarea reacțiilor medicamentoase \(OV-D\)](#).

^{cc} Testele moleculare validate trebuie să fie efectuate într-o unitate aprobată de CLIA, utilizând cel mai recent țesut tumoral disponibil. Se recomandă ca analiza moleculară a tumorii să includă, cel puțin, teste pentru a identifica potențialul beneficiu al terapiei țintite care au un beneficiu tumoral specific sau fără să se cunoască tumora, inclusiv, dar fără a se limita la *BRCA1/2*, starea HRD, MSI, MMR, TMB, FRα, *RET* și *NTRK*, dacă testele anterioare nu au inclus aceste markere. O testare mai cuprinzătoare poate fi deosebit de importantă în cazul LCOC cu opțiuni terapeutice aprobate limitate ([A se vedea OV-B](#)).

^{dd} Testarea moleculară a tumorii înainte de inițierea tratamentului pentru boala persistentă/recidivată, dacă nu a fost efectuată anterior.

^{ee} Definițiile de boală sensibilă la platină și rezistentă la platină sunt imprecise; trebuie utilizate judecata clinică și flexibilitatea în determinarea opțiunilor de tratament.

^{ff} Datele sunt limitate în ceea ce privește terapia primară și de întreținere pentru LCOC recidivată/persistentă.

^{gg} În timpul și după tratamentul pentru recidivă, pacientele trebuie evaluate după cum este indicat, cu markere tumorale și imagistică repetată (cu modalitățile utilizate anterior) pentru a documenta răspunsul și/sau starea bolii.

^{hh} [A se vedea Proceduri chirurgicale paliative auxiliare \(OV-A 4 din 4\)](#).

^{jj} Studiile clinice cu agenți mai noi trebuie să fie luate în considerare cu fermitate.

^{kk} Poate fi luată în considerare RT localizată paliativă.

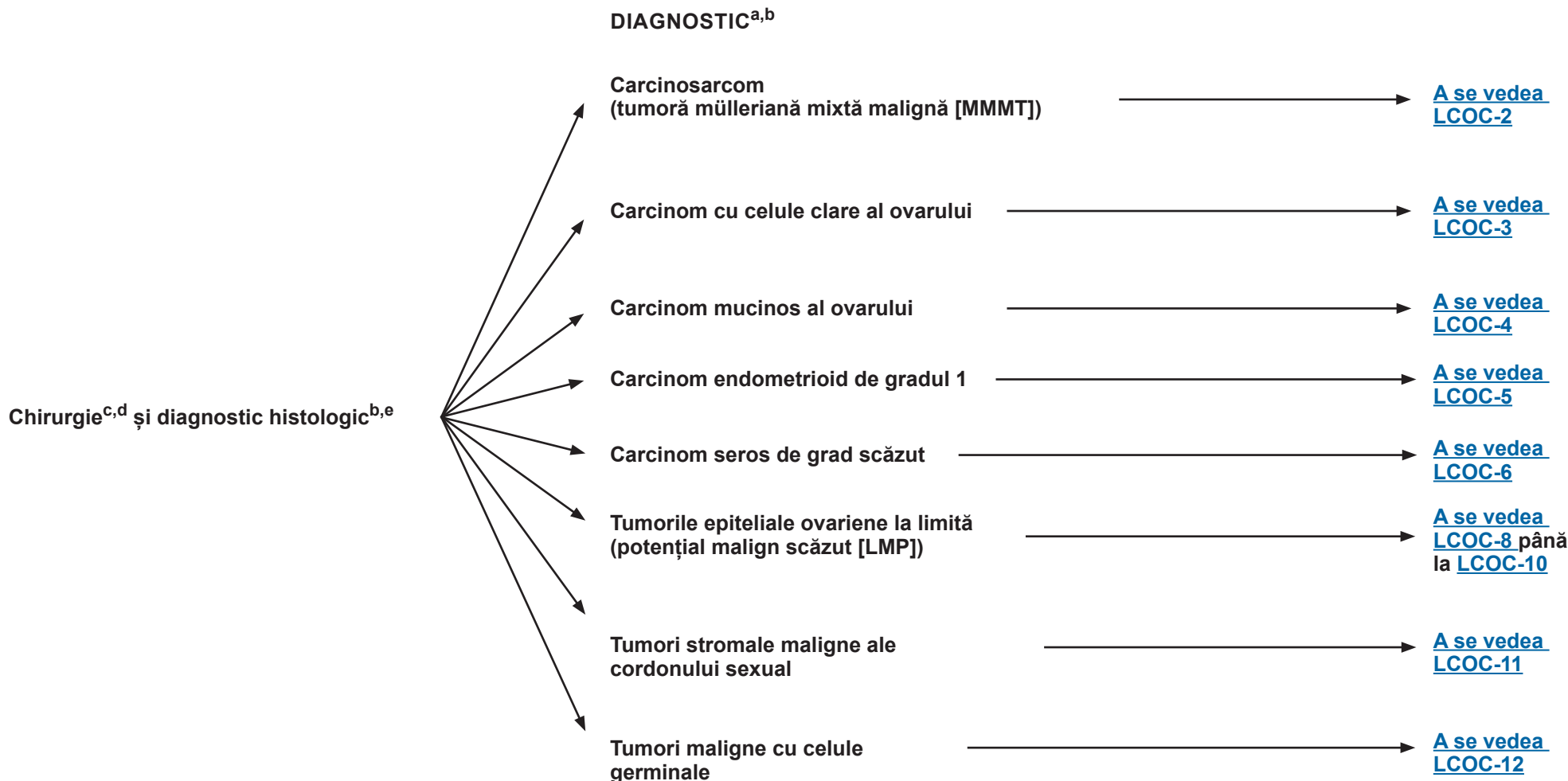
^{ll} Opțiunile PARPi includ niraparib, olaparib sau rucaparib. Pentru pacientele cu boală sensibilă la platină care au finalizat două sau mai multe linii de tratament pe bază de platină. Olaparib poate fi utilizat indiferent de starea *BRCA* (de preferat pentru cele cu o mutație *BRCA*). Niraparib este limitat la cele cu o mutație *BRCA* dăunătoare sau suspectată a fi dăunătoare. Rucaparib este limitat la cele cu o mutație *BRCA* dăunătoare sau suspectată a fi dăunătoare. Se recomandă prudență atunci când se utilizează PARPi de întreținere pentru o perioadă mai mare de 24 de luni. Există date limitate cu privire la utilizarea unui PARPi de întreținere la pacientele care au primit anterior un PARPi sau după un tratament de recidivă cu bevacizumab. Combinația bevacizumab/PARPi nu este recomandată în acest moment pentru întreținere după terapia de recidivă.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

Cancere ovariene mai puțin frecvente



^a [A se vedea clasificarea histologică OMS \(OV-E\).](#)

^b Datorită terapiei emergente pentru LCOC, identificarea căilor potențiale pentru cancerele rare este valoroasă și poate fi utilă pentru recrutarea pentru studii clinice. Testarea moleculară a tumorii poate fi luată în considerare, dacă nu a fost efectuată anterior, deoarece poate ajuta la ghidarea tratamentului. Există date limitate în cazul acestor cancere, având în vedere frecvența lor redusă și va fi dificil să se obțină date prospective. Tratamentul individualizat poate fi cel mai bun tratament pentru aceste tumori rare. [Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer, et al. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. All rights reserved; 2016.]

^c [A se vedea Principii de chirurgie \(OV-A\).](#)

^d [A se vedea Principii de patologie \(OV-B\).](#)

^e LCOC sunt de obicei diagnosticate după o intervenție chirurgicală. [A se vedea Studiul de diagnostic \(OV-1\).](#)

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



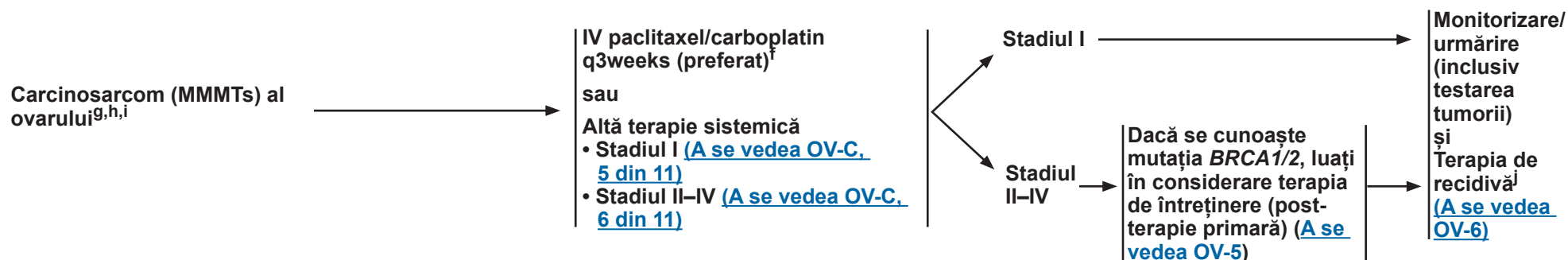
NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

Carcinosarcom (tumori maligne mixte Mülleriene)

DIAGNOSTIC PATOLOGIC^a

TRATAMENT ADJUVANT^f

MONITORIZARE/ URMĂRIRE



^a [A se vedea clasificarea histologică OMS \(OV-E\).](#)

^f [A se vedea Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și [Gestionarea reacțiilor medicamentoase \(OV-D\).](#)

^g Dacă nu s-au efectuat anterior, luați în considerare stadializarea chirurgicală și rezecția bolii reziduale ([A se vedea OV-3](#)).

^h Dacă nu s-a efectuat anterior, luați în considerare testarea germinală și somatică ([A se vedea OV-B](#)).

ⁱ Starea *BRCA1/2* germinal și somatic informează despre terapia de întreținere. În absența unei mutații *BRCA1/2*, starea HRD poate furniza informații cu privire la amploarea beneficiului terapiei PARPi.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

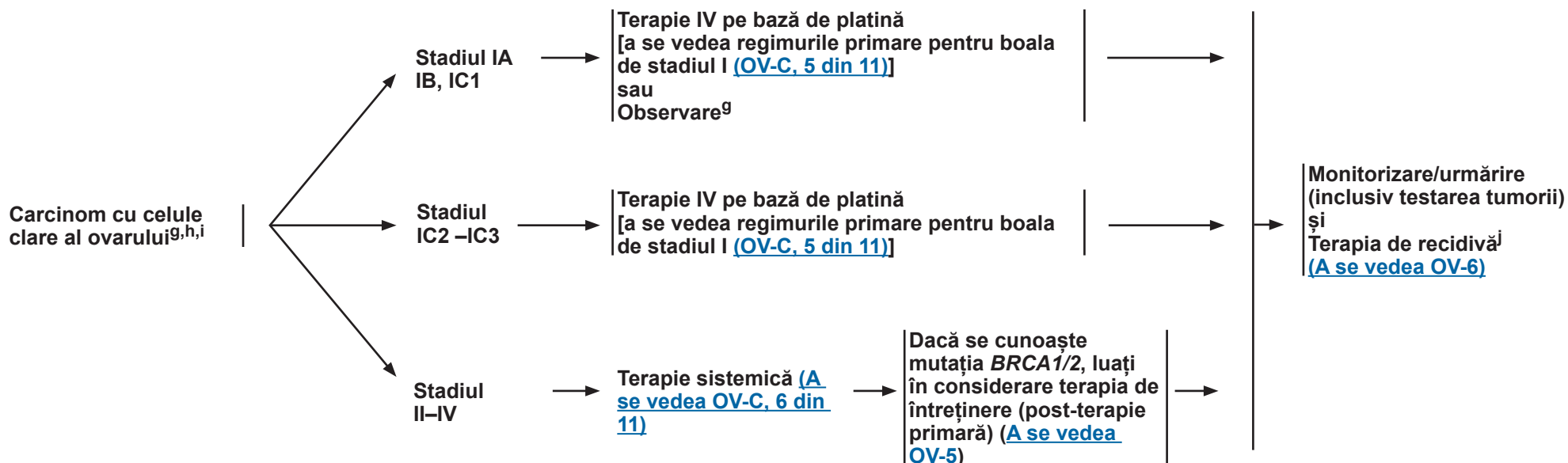
NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

Carcinom cu celule clare al ovarului

DIAGNOSTIC PATOLOGIC^a

TRATAMENT ADJUVANT^f

MONITORIZARE/ URMĂRIRE



^a [A se vedea clasificarea histologică OMS \(OV-E\).](#)

^f [A se vedea Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și [Gestionarea reacțiilor medicamentoase \(OV-D\).](#)

^g Dacă nu s-au efectuat anterior, luați în considerare stadializarea chirurgicală și rezecția bolii reziduale ([A se vedea OV-3](#)).

^h Dacă nu s-a efectuat anterior, luați în considerare testarea germinală și somatică ([A se vedea OV-B](#)).

ⁱ Starea *BRCA1/2* germinal și somatic informează despre terapia de întreținere. În absența unei mutații *BRCA1/2*, starea HRD poate furniza informații cu privire la amploarea beneficiului terapiei PARPi.

^j Datele sunt limitate în ceea ce privește terapia primară și de întreținere pentru LCOC recidivată/persistentă.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

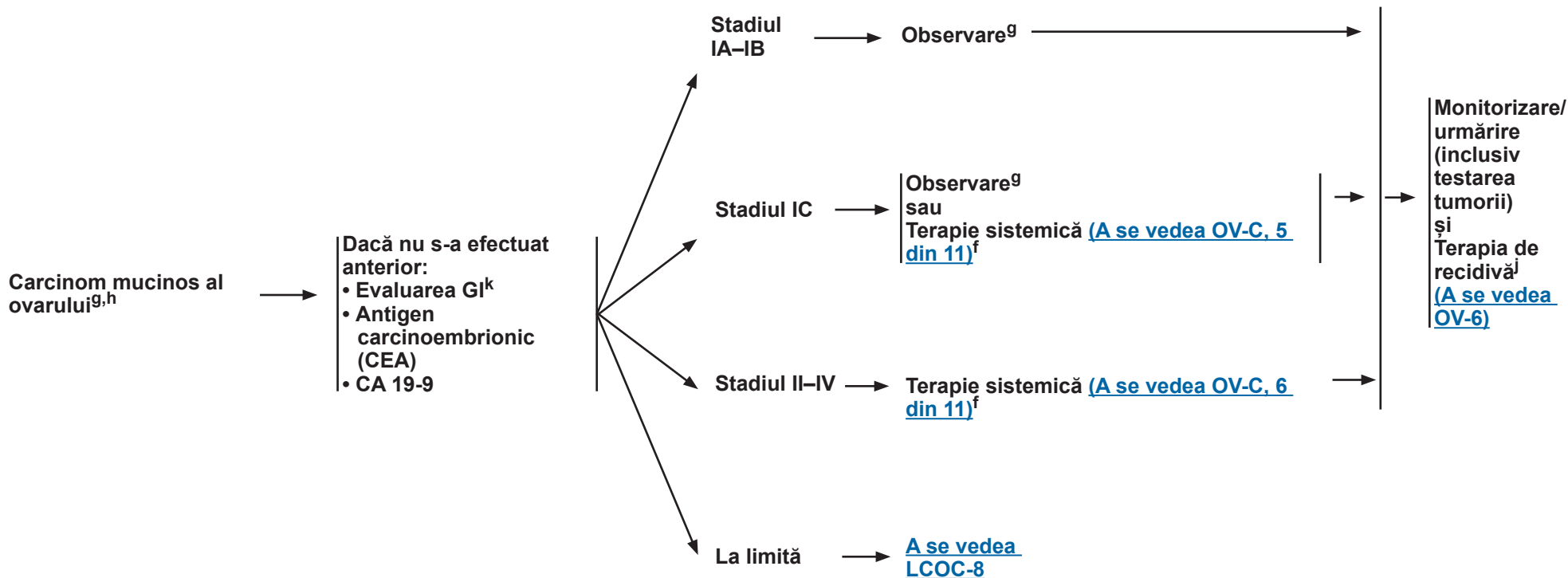
Carcinom mucinos al ovarului

DIAGNOSTIC PATOLOGIC^a

STUDII DE DIAGNOSTIC SUPLIMENTAR

TRATAMENT ADJUVANT^f

MONITORIZARE/ URMĂRIRE



^a [A se vedea clasificarea histologică OMS \(OV-E\).](#)

^f [A se vedea Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și [Gestionarea reacțiilor medicamentoase \(OV-D\).](#)

^g Dacă nu s-au efectuat anterior, luați în considerare stadializarea chirurgicală și rezecția bolii reziduale ([A se vedea OV-3](#)).

^h Dacă nu s-a efectuat anterior, luați în considerare testarea germinală și somatică ([A se vedea OV-B](#)).

^j Datele sunt limitate în ceea ce privește terapia primară și de întreținere pentru LCOC recidivată/persistentă.

^k Luați în considerare teste suplimentare, inclusiv, dar fără a se limita la evaluarea endoscopică superioară și inferioară, pentru a ajuta la identificarea tumorilor maligne GI metastatice față de cancerul ovarian mucinos primar.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



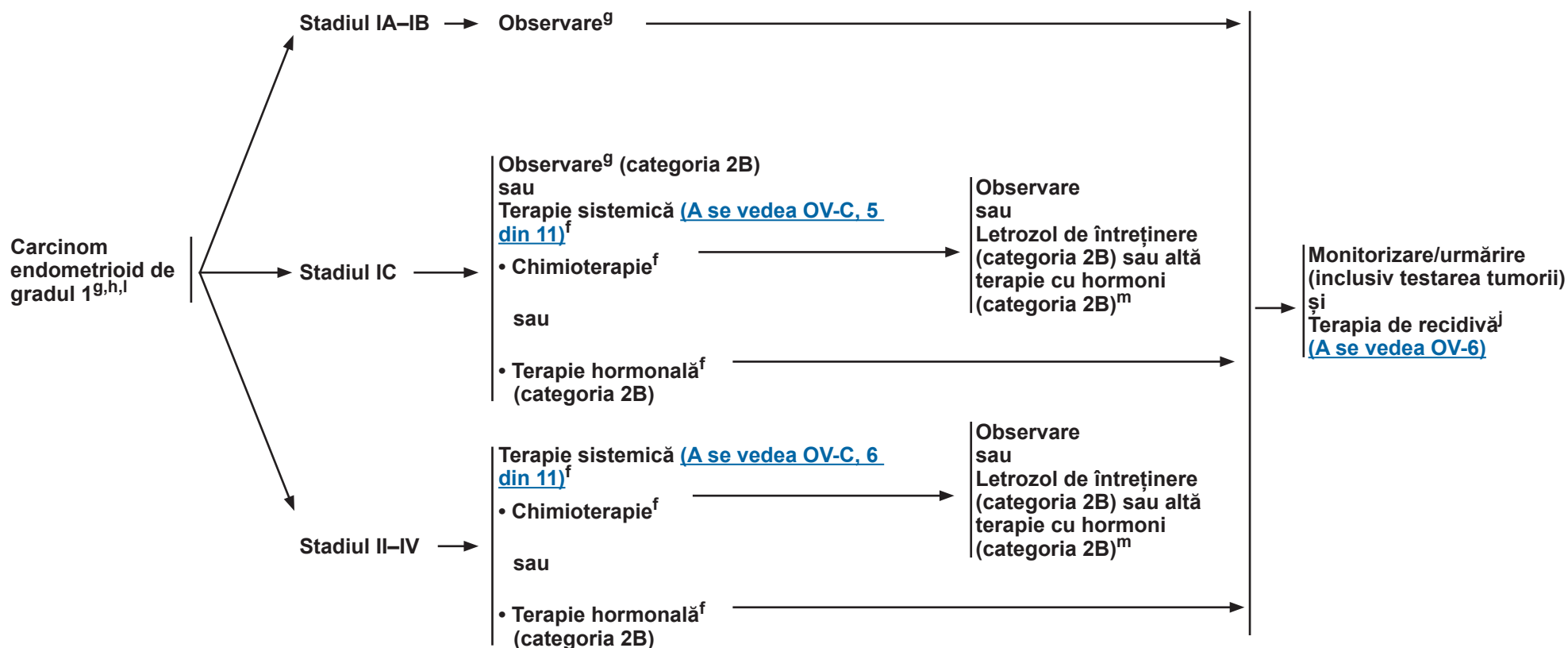
NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

Carcinom endometrioid de gradul 1

DIAGNOSTIC PATOLOGIC^a

TRATAMENT ADJUVANT

MONITORIZARE/ URMĂRIRE



^a A se vedea clasificarea histologică OMS (OV-E).

^f A se vedea Principii de terapie sistemică (OV-C) și Gestionarea reacțiilor medicamentoase (OV-D).

^g Dacă nu s-au efectuat anterior, luați în considerare stadializarea chirurgicală și rezecția bolii reziduale (A se vedea OV-3).

^h Dacă nu s-a efectuat anterior, luați în considerare testarea germinală și somatică (A se vedea OV-B).

^j Datele sunt limitate în ceea ce privește terapia primară și de întreținere pentru LCOC recidivată/persistentă.

^l Testarea MSI/MMR este recomandată pentru toate pacientele cu carcinom endometrioid.

^m Alte opțiuni de terapie cu hormoni includ: inhibitori aromatază (anastrozol, exemestan), acetat de leuprolidă și tamoxifen.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.
Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



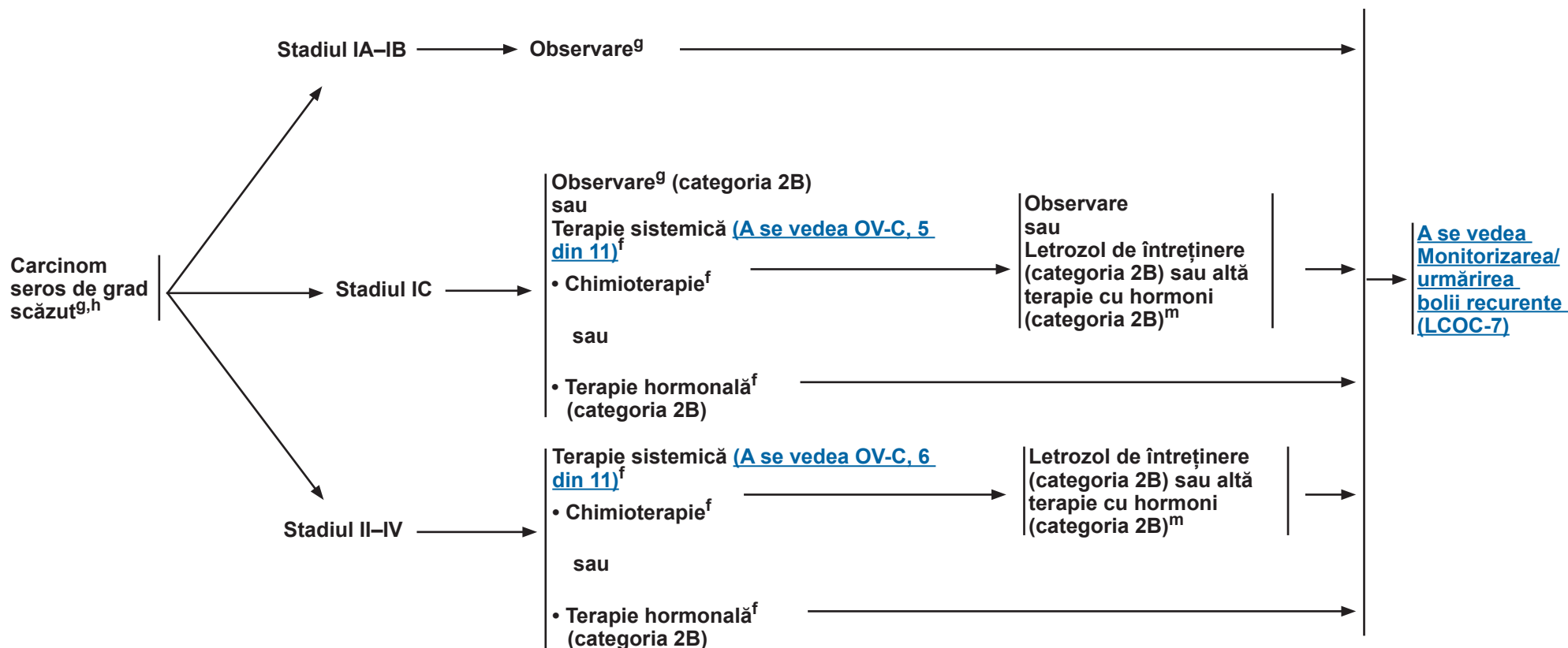
NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

Carcinom seros de grad scăzut

DIAGNOSTIC PATOLOGIC^a

TRATAMENT ADJUVANT

MONITORIZARE/ URMĂRIRE



^a A se vedea clasificarea histologică OMS (OV-E).

^f A se vedea Principii de terapie sistemică (OV-C) și Gestionarea reacțiilor medicamentoase (OV-D).

^g Dacă nu s-au efectuat anterior, luați în considerare stadializarea chirurgicală și rezecția bolii reziduale (A se vedea OV-3).

^h Dacă nu s-a efectuat anterior, luați în considerare testarea germinală și somatică (A se vedea OV-B).

^m Alte opțiuni de terapie cu hormoni includ: inhibitori aromatază (anastrozol, exemestan), acetat de leuprolidă și tamoxifen.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.
Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

Carcinom seros de grad scăzut

MONITORIZARE/URMĂRIRE PENTRU RECIDIVĂ

- Vizite la fiecare 2–4 luni timp de 2 ani, apoi la 3–6 luni timp de 3 ani, apoi anual după 5 ani
- Examenul fizic, inclusiv examenul pelvian, conform indicațiilor clinice
- Testarea moleculară tumorală, dacă nu a fost efectuată anteriorⁿ
- CT toracic/abdominal/pelvian, RMN, PET/CT sau PET (de la baza craniului până la jumătatea coapsei), după cum este indicat din punct de vedere clinic^o
- CBC și profil chimic conform indicațiilor
- CA-125^p sau alte markere tumorale în cazul în care sunt inițial crescute
- Referință pentru evaluarea riscului genetic, dacă nu s-a efectuat anterior^q
- Îngrijire pentru bunăstare pe termen lung ([A se vedea NCCN Guidelines pentru supraviețuire](#))

→ Boală recurentă^s →

TERAPIA DE RECIDIVĂ^r

Studiu clinic
sau
Trametinib^f
sau
Binimetinib (categoria 2B)^f
sau
Dabrafenib + trametinib (pentru *BRAF* V600E-tumori pozitive)^f
sau
Terapie cu hormoni^t
sau
Chimioterapie (dacă nu s-a utilizat anterior), [a se vedea OV-C \(6 din 11\)](#)
sau
Altă terapie sistemică^{f,u}
• Pentru boala sensibilă la platină, [a se vedea OV-C \(8 din 11\)](#)
• Pentru boala rezistentă la platină, [a se vedea OV-C \(9 din 11\)](#)
sau
Observare

^f [A se vedea Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și [Gestionarea reacțiilor medicamentoase \(OV-D\)](#).

ⁿ Testele moleculare validate să fie trebuie efectuate într-o unitate aprobată de CLIA, utilizând cel mai recent țesut tumoral disponibil. Se recomandă ca analiza moleculară a tumorii să includă, cel puțin, teste pentru a identifica potențialul beneficiu al terapiilor țintite care au un beneficiu tumoral specific sau fără să se cunoască tumora, inclusiv, dar fără a se limita la *BRCA1/2*, starea HRD, MSI, MMR, TMB, FRα, *RET* și *NTRK*, dacă testele anterioare nu au inclus aceste markere. O testare mai cuprinzătoare poate fi deosebit de importantă în cazul LCOC cu opțiuni terapeutice aprobate limitate ([A se vedea OV-B](#)).

^o Imagistică efectuată cu contrast oral și intravenos (cu excepția cazului în care este contraindicat) și contrast rectal, după caz.

^p Există date cu privire la utilitatea CA-125 pentru monitorizarea cancerului ovarian după terminarea tratamentului primar. A se vedea [Declarație privind poziția Societății de Oncologie Ginecologică \(SGO\)](#) și [Discuție](#).

^q [A se vedea NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: de sân, Ovarian și Pancreatic](#) și [NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: colorectal](#).

^r Nu există nicio secvențiere standard a medicamentelor pentru boala recidivată. Considerațiile includ terapiile anterioare, povara bolii, eficacitatea relativă și profilul de toxicitate relativă.

^s Luați în considerare citoreducerea secundară la pacientele cu interval lung fără boală, mase izolate mai degrabă decât carcinoame difuze pe imagistică și/sau obstrucție intestinală.

^t Un inhibitor de aromatază (de exemplu, letrozol, anastrozol, exemestan) este preferat, dacă nu a fost utilizat anterior. Fulvestrantul, tamoxifenul sau acetatul de leuprolidă sunt recomandate, dacă s-a administrat anterior un inhibitor de aromatază.

^u Datele sunt limitate în ceea ce privește tratamentul de întreținere pentru LCOC recidivat/rezistent. [A se vedea OV-8](#), pentru opțiunile de întreținere după terapia pe bază de platină și pentru criteriile de selectare a pacienților.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

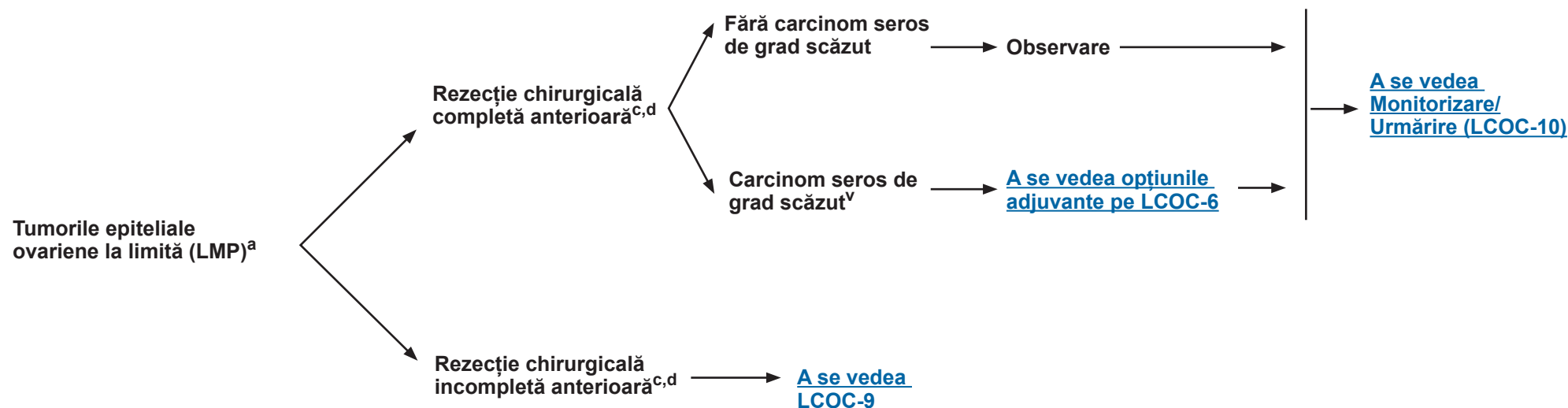


NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

Tumorile epiteliale ovariene la limită (potențial malign scăzut)

DIAGNOSTIC
PATOLOGIC^a

TRATAMENT ADJUVANT^w



^a [A se vedea clasificarea histologică OMS \(OV-E\).](#)

^c [A se vedea Principii de chirurgie \(OV-A\).](#)

^d [Principii de patologie \(OV-B\).](#)

^v Chimioterapia (IV sau IP) nu s-a dovedit a fi benefică în cazul tumorilor epiteliale ovariene la limită (LMP).

^w Recomandarea standard include o evaluare a pacientei de un oncolog ginecolog.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.
Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

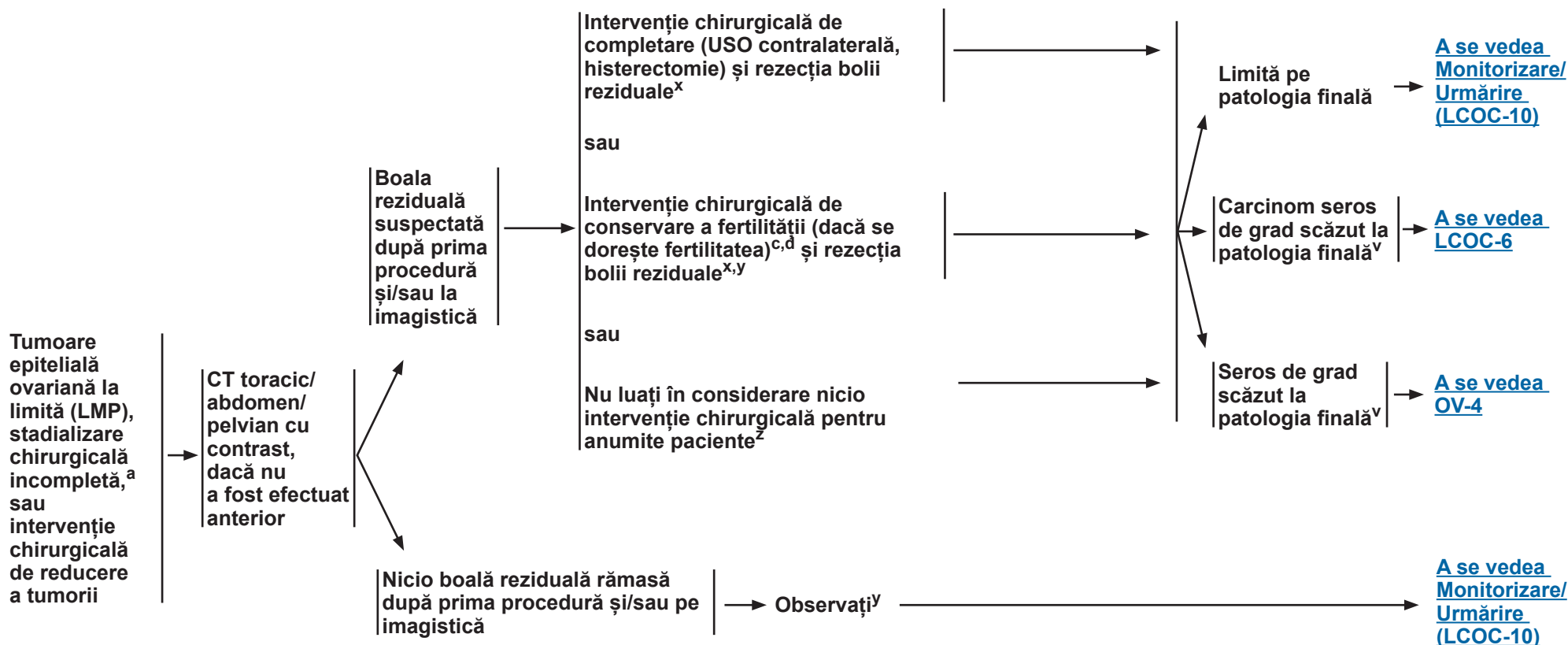


NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

Tumorile epiteliale ovariene la limită (potențial malign scăzut)

DIAGNOSTIC PATOLOGIC^a

TRATAMENT ADJUVANT^w



^a [A se vedea clasificarea histologică OMS \(OV-E\).](#)

^c [A se vedea Principii de chirurgie \(OV-A\).](#)

^d [Principii de patologie \(OV-B\).](#)

^v Chimioterapia (IV sau IP) nu s-a dovedit a fi benefică în cazul tumorilor epiteliale ovariene la limită (LMP).

^w Recomandarea standard include o evaluare a pacientei de un oncolog ginecolog.

^x În cazul tumorilor epiteliale ovariene de linie dovedite patologic, evaluarea ganglionilor limfatici poate fi luată în considerare de la caz.

^y La pacientele care au fost supuse USO, luați în considerare o intervenție chirurgicală de completare (de exemplu, USO contralaterală, histerectomie) după terminarea sarcinii (categoria 2B).

^z Dacă pacienta nu este aptă din punct de vedere medical sau pentru cele cu boală reziduală nerezecabilă.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.
Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

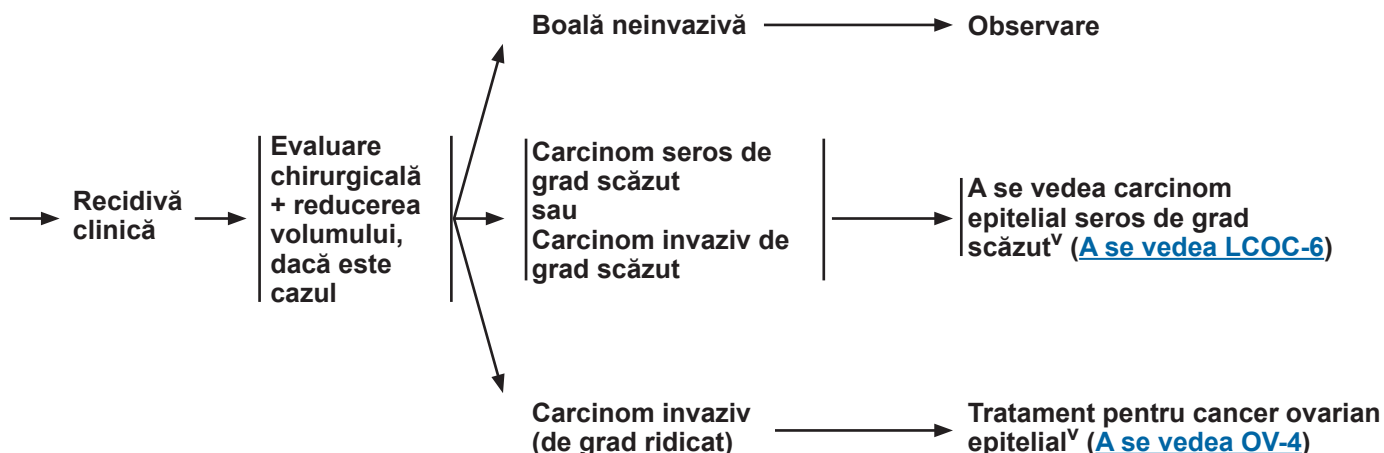
Tumorile epiteliale ovariene la limită (potențial malign scăzut)

MONITORIZARE/URMĂRIRE

BOALĂ RECURENTĂ

TERAPIA DE RECIDIVĂ

- Vizite la fiecare 3–6 luni timp de până la 5 ani, apoi anual
- Examenul fizic, inclusiv examenul pelvian, conform indicațiilor clinice
- CA-125^{aa} sau alte markere tumorale la fiecare vizită, dacă inițial au fost crescute
- CBC, profil chimic conform indicațiilor
- Imagistică^o conform indicațiilor clinice: CT toracic/abdominal/pelvic, RMN, PET/CT sau PET (de la baza craniului până la jumătatea coapsei)
- Ecografie după cum este indicat pentru pacientele cu chirurgie de conservare a fertilității



^o Imagistică efectuată cu contrast oral și intravenos (cu excepția cazului în care este contraindicat) și contrast rectal, după caz.

^v Chimioterapia (IV sau IP) nu s-a dovedit a fi benefică în cazul tumorilor epiteliale ovariene la limită (LMP).

^{aa} Există date privind utilitatea CA-125 pentru monitorizarea cancerului ovarian după finalizarea tratamentului primar. A se vedea [Declarație privind poziția Societății de Oncologie Ginecologică \(SGO\)](#) și [Discuție](#).

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

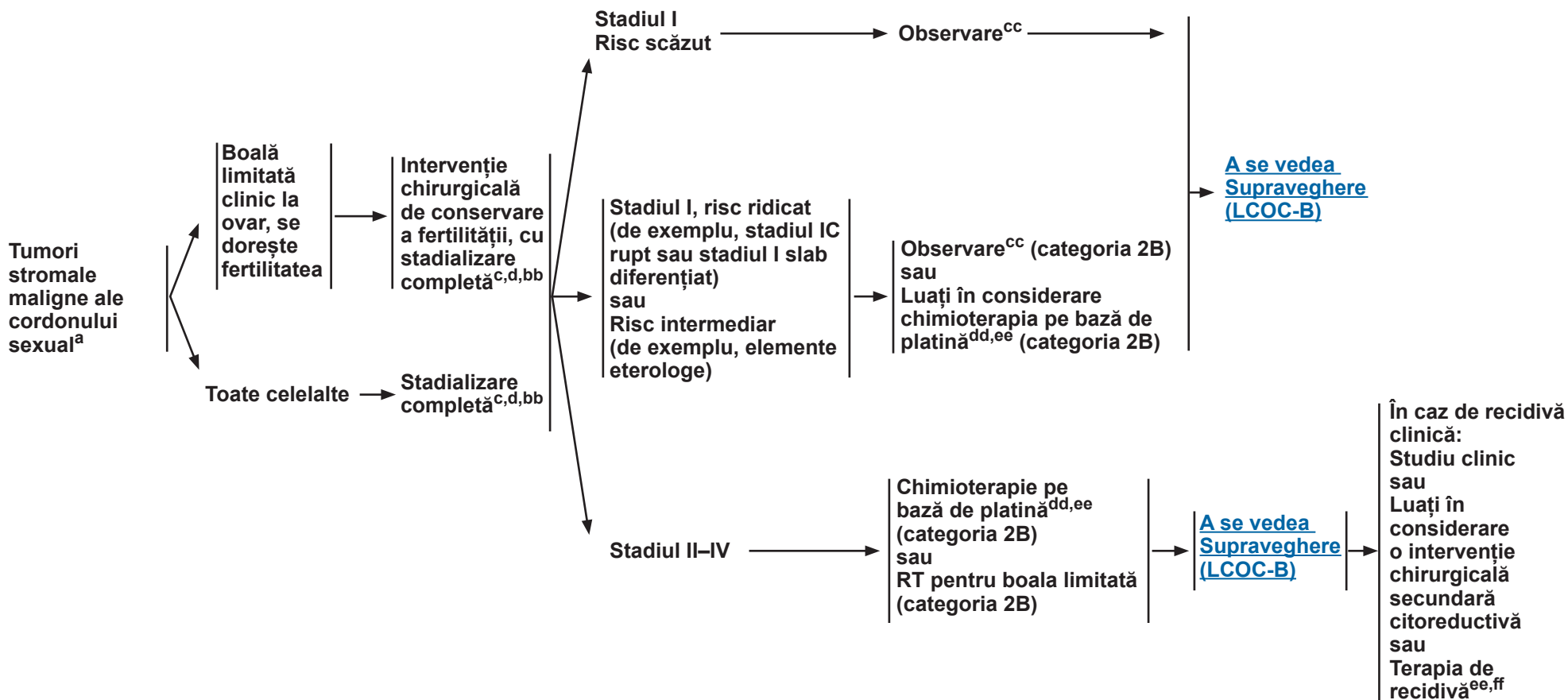
NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

Tumori stromale maligne ale cordonului sexual

PREZENTARE CLINICĂ/ DIAGNOSTIC

TRATAMENT ADJUVANT

TERAPIA DE RECIDIVĂ



^a [A se vedea clasificarea histologică OMS \(OV-E\).](#)

^c [A se vedea Principii de chirurgie \(OV-A\).](#)

^d [Principii de patologie \(OV-B\).](#)

^{bb} Limfadenectomia poate fi omisă.

^{cc} Nivelurile de inhibină pot fi urmărite în cazul tumorilor cu celule granuloase.

^{dd} Opțiunile acceptabile includ paclitaxel/carboplatin (preferabil), EP (etopozid, cisplatin) sau BEP (bleomicină, etopozid, cisplatin) (categoria 2B).

^{ee} [A se vedea Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și [a se vedea Regimuri de terapie sistemică pentru tumori maligne cu celule germinale/stromale ale cordonului sexual \(LCOC-A\).](#)

^{ff} Poate fi luată în considerare RT localizată paliativă.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

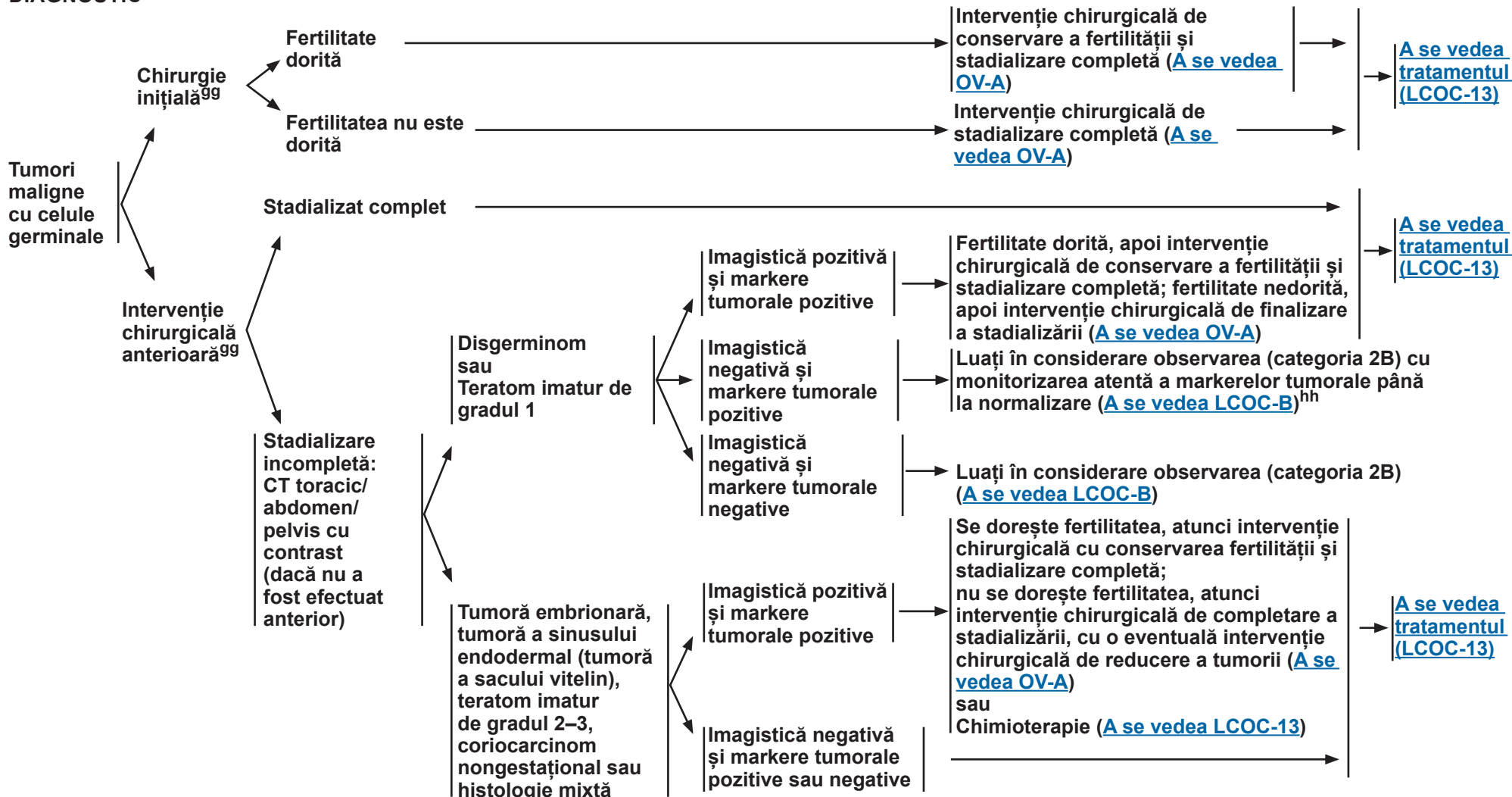
Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

Tumori maligne cu celule germinale

PREZENTARE CLINICĂ/ DIAGNOSTIC

TRATAMENT^w



^w Recomandarea standard include o evaluare a pacientei de un oncolog ginecolog.

^{gg} Principiile chirurgicale pentru pacientele pediatrice/adulte tinere pot fi diferite de cele pentru pacientele adulte. [A se vedea Principii de chirurgie \(OV-A\)](#).

^{hh} Repetați imagistica, dacă markerelor tumorale se stabilizează la un nivel anormal semnificativ sau cresc. Dacă imagistica este pozitivă, urmați calea de mai sus pentru imagistica pozitivă și markere tumorale pozitive.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

NCCN Guidelines, versiunea 2,2023

Tumori maligne cu celule germinale

DIAGNOSTIC PATOLOGIC^a

TRATAMENT ADJUVANT

MONITORIZARE/ URMĂRIRE

TERAPIA PENTRU BOALA RECIDIVATĂ/PERSISTENTĂ^{ff}

Disgerminomul în stadiul Iⁱⁱ sau Stadiul I, grad 1 imatur teratomeⁱⁱ

Observare
[A se vedea Supraveghere \(LCOC-B\)](#)

Orice stadiu tumoră embrionalăⁱⁱ sau Orice stadiu al tumorii sinusurilor endodermice (tumoră a sacului vitelin)ⁱⁱ sau Disgerminom în stadiile II–IV sau Stadiul I, gradul 2 sau 3 sau teratom imatur în stadiul II–IV sau orice stadiu al coriocarcinomului nongestațional

Chimioterapie^{jj}

Imagistică^o conform indicațiilor clinice: CT toracic/ abdominal/ pelvian, RMN, PET/ CT sau PET (de la baza craniului până la jumătatea coapsei)

Răspuns clinic complet

Tumora reziduală pe imagistica radiografică; markere normale^{kk}

Markeri persistent crescuți^{kk} cu boală reziduală definitivă

Observare
[\(A se vedea LCOC-B\)](#)

Luați în considerare rezecția chirurgicală sau Observare
[\[A se vedea Supraveghere \(LCOC-B\)\]](#)

Markere anormale, boală recidivată definitivă

Țesut necrotic

Teratom benign

Tumore malignă reziduală

Luați în considerare o chimioterapie suplimentară^{ee} (categoria 2B) sau Chimioterapie în doze mari^{ll} + transplant de celule hematopoietice (HCT) (categoria 2B)

CT toracic/ abdominală/pelvică^o sau RMN, după cum este indicat din punct de vedere clinic

Luați în considerare chimioterapia suplimentară pe bază de platină ×2 cicluri^{ee}

Răspuns clinic complet

Răspuns clinic incomplet

[A se vedea LCOC-A](#)

[A se vedea Supraveghere \(LCOC-B\)](#)

TIP (paclitaxel/ifosfamidă/cisplatin) sau Chimioterapie cu doză ridicată^{ll} + HCT (se recomandă cu insistență trimiterea la un centru de îngrijire terțiară, pentru un regim potențial curativ)

^a [A se vedea clasificarea histologică OMS \(OV-E\).](#)

^o Imagistică efectuată cu contrast oral și intravenos (cu excepția cazului în care este contraindicat) și contrast rectal, după caz.

^{ee} [A se vedea Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și [A se vedea Regimuri de terapie sistemică pentru tumori maligne cu celule germinale/stromale ale cordonului sexual \(LCOC-A\).](#)

^{ff} Poate fi luată în considerare RT localizată paliativă.

ⁱⁱ Paciente pediatriche/adolescente cu următoarele prezentări clinice pot lua în considerare observarea sau chimioterapia ca opțiuni de tratament: disgerminom în stadiul IA, IB; teratom imatur în stadiul IA, gradul 1; carcinoame embrionare în stadiul IA; sau tumori ale sacului vitelin în stadiul IA. Există studii în curs de desfășurare care evaluează observarea pentru teratoamele pure imature în stadiile IA și IB, gradul 2/3 (pot conține focare microscopice de tumoră a sacului vitelin), tumora sacului vitelin, carcinomul embrionar și coriocarcinomul (pur sau mixt) la adulți.

^{jj} [A se vedea Regimuri de terapie sistemică primară pentru tumorile maligne cu celule germinale \(LCOC-A\).](#)

^{kk} [A se vedea OV-1](#) pentru markere.

^{ll} Regimurile de chimioterapie cu doze mari variază în funcție de instituții. Unele pacienți sunt potențial curabili cu HCT. Pacienții cu boală cu celule germinale recidivate potențial curabilă trebuie să fie trimise la o instituție de îngrijire terțiară, pentru consult pentru HCT și pentru terapie potențial curativă.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



Tumori maligne cu celule germinale/stromale ale cordonului sexual

REGIMURI DE TERAPIE SISTEMICĂ^a TUMORI MALIGNE CU CELULE GERMINALE/STROMALE ALE CORDONULUI SEXUAL

TUMORI MALIGNE CU CELULE GERMINALE^{a,b,c}

Terapie primară	Regimuri preferate <ul style="list-style-type: none">• BEP (bleomicin, etoposidă, cisplatin)^d<ul style="list-style-type: none">▶ Bleomicină 30 de unități IV pe săptămână plus etopozidă 100 mg/m² IV zilnic în zilele 1–5 plus cisplatin 20 mg/m² IV zilnic în zilele 1–5; se repetă la fiecare 21 de zile timp de 3 cicluri, pentru un risc bun (categoria 2B) sau timp de 4 cicluri pentru un risc scăzut.	Alte regimuri recomandate <ul style="list-style-type: none">• Niciunul Utile în anumite circumstanțe <ul style="list-style-type: none">• Etoposidă/carboplatin^a (pentru pacientele selectate cu disgerminom rezecat în stadiul IB–III, pentru care minimizarea toxicității este critică)<ul style="list-style-type: none">▶ Carboplatin 400 mg/m² IV în ziua 1 plus etopozid 120 mg/m² IV în zilele 1, 2 și 3 la fiecare 28 de zile, timp de 3 cicluri.
Terapia de recidivă	Regimuri preferate (Potențial curativ) <ul style="list-style-type: none">• Chimioterapie cu doze mari^b• TIP (paclitaxel, ifosfamidă, cisplatin)	Alte regimuri recomandate (Numai în scop paliativ) <ul style="list-style-type: none">• Etoposid/cisplatin (EP), dacă nu a fost utilizat anterior• Docetaxel• Docetaxel/carboplatin• Etoposid (oral)• Etoposid/ifosfamidă/cisplatin (VIP)• Gemcitabină/paclitaxel/oxaliplatin• Gemcitabină/oxaliplatin• Paclitaxel• Paclitaxel/carboplatin• Paclitaxel/gemcitabină• Paclitaxel/ifosfamidă• Pembrolizumab [dacă instabilitatea microsatelitelui este mare (MSI-H)/deficitul de reparare a neconcordanței (dMMR) sau sarcina mutațională a tumorii este mare (TMB-H)]• VeIP (vinblastină, ifosfamidă, cisplatin)• VAC (vincristină, dactinomycină, ciclofosfamidă)• Îngrijire de susținere (A se vedea NCCN Guidelines pentru Îngrijire de susținere)

TUMORI STROMALE MALIGNE ALE CORDONULUI SEXUAL^{a,c}

Terapie primară	Regimuri preferate <ul style="list-style-type: none">• Paclitaxel/carboplatin	Alte regimuri recomandate <ul style="list-style-type: none">• Etoposid/cisplatin (EP)	Utile în anumite circumstanțe <ul style="list-style-type: none">• BEP (categoria 2B)^d
Terapia de recidivă	Regimuri preferate <ul style="list-style-type: none">• Paclitaxel/carboplatin	Alte regimuri recomandate <ul style="list-style-type: none">• EP, dacă nu a fost utilizat anterior• Paclitaxel/ifosfamidă• Docetaxel• Paclitaxel• Numai îngrijire de susținere (A se vedea NCCN Guidelines pentru Îngrijire de susținere)• Terapie țintită: Bevacizumab^e (agent unic)	Utile în anumite circumstanțe <ul style="list-style-type: none">• Inhibitori de aromatază (adică anastrozol, exemestan, letrozol)• Acetat de leuprolidă (pentru tumorile cu celule granuloase)• Tamoxifen• BEP (categoria 2B),^d dacă nu au fost utilizate anterior• VAC (categoria 2B)

^a [A se vedea Principii de terapie sistemică \(OV-C\)](#) și a se vedea [Discuție](#), pentru referințe.

^b Regimurile de chimioterapie cu doze mari variază în funcție de instituții. Unele paciente sunt potențial curabile cu HCT. Pacientele cu boală cu celule germinale recidivate potențial curabilă trebuie să fie trimise la o instituție de îngrijire terțiară, pentru consult pentru HCT și pentru terapie potențial curativă.

^c [A se vedea clasificarea histologică OMS \(OV-E\)](#).

^d Se recomandă testarea funcției pulmonare, dacă se ia în considerare bleomicina.

^e Un medicament biosimilar aprobat FDA reprezintă un înlocuitor adecvat pentru bevacizumab.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



Tumori maligne cu celule germinale/stromale ale cordonului sexual

SUPRAVEGHERE TUMORI MALIGNE CU CELULE GERMINALE/STROMALE ALE CORDONULUI SEXUAL

Tumori maligne cu celule germinale					
	Anul 1	Anul 2	Anul 3	Anii 4–5	După 5 ani
<u>Disgerminom</u>					
Examen fizic și markere tumorale ser ^a	La fiecare 2–3 luni	La fiecare 3–4 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 6 luni	Anual
Imagistică radiografică	CT abdominal/pelvian (la fiecare 3–4 luni)	CT abdominal/pelvian (la fiecare 6 luni)	CT abdominal/pelvian (anual)	CT abdominal/pelvian (anual)	După cum este indicat din punct de vedere clinic
<u>Non-disgerminom</u>					
Examen fizic și markere tumorale ser ^a	La fiecare 2 luni	La fiecare 2 luni	La fiecare 4–6 luni	La fiecare 6 luni	Anual
Imagistică radiografică	CT toracic/abdominal/ pelvian (la fiecare 3–4 luni)	CT toracic/abdominal/ pelvian (la fiecare 4–6 luni)	CT abdominal/pelvian (la fiecare 6–12 luni)	CT abdominal/pelvian (la fiecare 6–12 luni)	După cum este indicat din punct de vedere clinic

Tumori stromale maligne ale cordonului sexual ^c		
	0–2 ani	După 2 ani
Examen fizic	După cum este indicat din punct de vedere clinic pe baza stadiului (adică 6–12 luni, dacă boala este în stadiu incipient, cu risc scăzut; 4–6 luni, dacă este boală cu risc ridicat)	După cum este indicat din punct de vedere clinic pe baza stadiului (adică 6–12 luni, dacă boala este în stadiu incipient, cu risc scăzut; 4–6 luni, dacă este boală cu risc ridicat)
Markere tumorale ser ^a	<ul style="list-style-type: none">• Testarea după cum este indicat din punct de vedere clinic, dacă este cazul• Dacă se efectuează, frecvența în funcție de stadiu (adică, 6–12 luni, dacă boala este în stadiu incipient, cu risc scăzut; 4–6 luni, dacă boala este cu risc ridicat)	<ul style="list-style-type: none">• Testarea după cum este indicat din punct de vedere clinic, dacă este cazul• Dacă se efectuează, frecvența în funcție de stadiu (adică, 6–12 luni, dacă boala este în stadiu incipient, cu risc scăzut; 4–6 luni, dacă boala este cu risc ridicat)
Imagistică radiografică ^b	Rezervat pentru pacientele cu simptome, cu biomarkere crescute, sau cu rezultate suspecte la examenul fizic	Rezervat pentru pacientele cu simptome, cu biomarkere crescute, sau cu rezultate suspecte la examenul fizic

^a A se vedea [OV-1](#) pentru markere.

^b Radiografie toracică, CT toracică/abdominală/pelviană, RMN, PET/CT sau PET; cu contrast, cu excepția cazului în care acesta este contraindicat.

^c Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. Gynecol Oncol 2017;146:3-10.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.
Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/Cancer peritoneal primar

PRINCIPII DE CHIRURGIE¹

Considerații generale

- Se recomandă ca un oncolog ginecolog să efectueze intervenția chirurgicală adecvată.
- O laparotomie deschisă, care include o incizie abdominală verticală pe linia mediană, trebuie utilizată la majoritatea pacienților cu suspiciune de neoplasm ovarian/al trompelor uterine/peritoneal primar malign la care se planifică o procedură chirurgicală de stadializare, o procedură de reducere primară a volumului, o procedură de reducere a intervalului sau o citoreducere secundară.
 - ▶ Pentru anumite pacienți, un chirurg cu experiență poate utiliza o abordare chirurgicală minim invazivă, pentru a gestiona boala în stadiu incipient. Laparoscopia poate fi utilă pentru a evalua dacă se poate obține o citoreducere optimă la pacienții cu boală în stadiu avansat sau recidivată recent diagnosticată.
 - ▶ Tehnicile minim invazive pot fi utilizate pentru pacienții selectate pentru proceduri de reducere a intervalului. Pacienții la care nu se poate realiza o reducere optimă a volumului cu ajutorul tehnicilor minim invazive trebuie să fie convertite la o procedură deschisă.
- Evaluarea patologică intraoperatorie cu ajutorul secțiunilor congelate poate ajuta la gestionare.
- Înainte de intervenția chirurgicală pentru cancerul ovarian, sfătuiți pacienții cu privire la plasarea portului, dacă se ia în considerare chimioterapia intraperitoneală (IP).

Rapoarte operatorii

- Chirurgii trebuie să descrie următoarele în raportul operator:
 - ▶ Extinderea bolii inițiale înainte de reducerea volumului pelvis, abdomenul mediu sau abdomenul superior (limite: de la marginea pelviană până la coastele inferioare).
 - ▶ Amploarea bolii reziduale în aceleași zone după reducerea volumului.
 - ▶ Rezecție completă sau incompletă; dacă este incompletă, indicați dimensiunea leziunii majore și numărul total de leziuni. Indicați dacă sunt leziuni miliare sau mici.

¹ Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyl E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.



PRINCIPII DE CHIRURGIE¹

Newly Diagnosed Invasive Epithelial Ovarian Cancer Apparently Confined to an Ovary or to the Pelvis (apparent stage IA–IIA)

În general, în timpul unei proceduri de citoreducere primară, trebuie depuse toate eforturile pentru a obține o citoreducere maximă a tuturor bolilor pelviene și pentru a evalua dacă există boli ascunse în abdomenul superior sau în retroperitoneu.

- La intrarea în abdomen, trebuie efectuată aspirarea ascitei sau lavajul peritoneal pentru examene citologice peritoneale.
- Toate suprafețele peritoneale trebuie vizualizate, iar orice suprafață peritoneală sau aderentă suspectă de a găzdui metastaze trebuie extirpată sau trebuie efectuată o biopsie în mod selectiv. În absența oricăror zone suspecte, trebuie prelevate biopsii peritoneale aleatorii din pelvis, din jgheburile paracoliche și de pe suprafețele inferioare ale diafragmului (răzuirea diafragmei pentru colorația Papanicolaou este o alternativă acceptabilă).
- BSO și histerectomia trebuie efectuate cu toate eforturile pentru a păstra intactă o masă încapsulată în timpul îndepărtării.
- Pentru pacientele selectate care doresc să-și păstreze fertilitatea, se poate lua în considerare USO sau BSO cu păstrarea uterului. Conservarea uterului permite potențiale abordări viitoare de reproducere asistată.
- Trebuie efectuată omentectomia.
- Disecția ganglionilor limfatici para-aortici trebuie efectuată prin îndepărtarea țesutului ganglionar de la vena cavă și aortă bilateral până cel puțin la nivelul arterei mezenterice inferioare și, de preferință, până la nivelul vaselor renale.
- Metoda preferată de disecție a ganglionilor limfatici pelvieni constă în îndepărtarea bilaterală a ganglionilor limfatici care se află deasupra și antero-lateral de vasul iliac comun, deasupra și medial de vasul iliac extern, deasupra și medial de vasele hipogastrice și din fosa obturatoare cel puțin anterior nervului obturator.²

Cancer ovarian epitelial invaziv ovarian nou diagnosticat care implică pelvisul și abdomenul superior (stadiul ≥IIB)

În general, în timpul unei proceduri de citoreducere primară trebuie depuse toate eforturile pentru a obține o citoreducere maximă a tuturor afecțiunilor abdominale, pelviene și retroperitoneale. Boala reziduală <1 cm definește citoreducerea optimă; cu toate acestea, trebuie depus un efort maxim pentru a îndepărta toată boala grosieră, deoarece acest lucru oferă rezultate de supraviețuire superioare.³

- Aspirarea ascitei (dacă este prezentă) trebuie efectuată pentru examinările citologice peritoneale. Tot omentumul implicat trebuie îndepărtat.
- Ganglionii suspecti și/sau măriți, identificați pe imagistica preoperatorie sau în timpul explorării chirurgicale, trebuie rezecți, dacă este posibil. Rezecția ganglionilor negativi din punct de vedere clinic nu este necesară.⁴
- Procedurile care pot fi luate în considerare pentru o citoreducere chirurgicală optimă (în toate stadiile) includ rezecția intestinală și/sau apendicectomia, decaparea diafragmei sau a altor suprafețe peritoneale, splenectomia, cistectomia parțială și/sau ureteroneocistostomia, hepatectomia parțială, gastrectomia parțială, colecistectomia și/sau pancreatectomia distală.
- Paciente selectate cu boală reziduală de volum redus după citoreducerea chirurgicală pentru cancerul ovarian epitelial invaziv sau peritoneal sunt candidate potențiale pentru terapia IP. La aceste paciente, trebuie să se ia în considerare plasarea cateterului IP odată cu intervenția chirurgicală inițială.

¹ Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyl E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

² Whitney CW, Spirtos N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.

³ Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol 2009;114:26-31.

⁴ Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. N Engl J Med 2019;380:822-832.

[Continuare](#)

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

PRINCIPII DE CHIRURGIE¹**Intervenție chirurgicală de micșorare a intervalului după chimioterapia neoadjuvantă a cancerului ovarian epitelial invaziv**

- Ca în cazul unei proceduri de reducere primară a volumului, trebuie depuse toate eforturile pentru a obține o citoreducere maximă în timpul unei proceduri de reducere a intervalului. Trebuie depus un efort maxim pentru a îndepărta toată boala macroscopică din abdomen, pelvis și retroperitoneu. Se recomandă consultarea unui oncolog ginecolog.
- IDS, inclusiv histerectomia completă și BSO cu stadializare, trebuie efectuate după 3–4 cicluri de chimioterapie neoadjuvantă pentru pacientele cu răspuns la chimioterapie sau cu boală stabilă. Momentul alternativ al intervenției chirurgicale nu a fost evaluat prospectiv, dar poate fi luat în considerare pe baza factorilor individuali centrați pe pacientă.
 - Chimioterapia intraperitoneală hipertermică (HIPEC) cu cisplatin (100 mg/m²) poate fi luată în considerare în momentul IDS pentru boala în stadiul III. Tiosulfatul de sodiu poate fi administrat la începutul perfuziei, urmat de o perfuzie continuă, pentru a permite protecția renală în timpul HIPEC.
 - Toate suprafețele peritoneale trebuie vizualizate, iar orice suprafață peritoneală sau aderență suspectă de a găzdui metastaze trebuie extirpată sau trebuie efectuată o biopsie în mod selectiv.
 - Trebuie efectuată o omentectomie.
 - Pentru ganglionii suspecti și/sau măriți în volum trebuie efectuată o rezecție, dacă este posibil. Trebuie luată în considerare îndepărtarea ganglionilor limfatici despre care s-a observat că ar putea avea metastaze la momentul diagnosticului inițial, chiar dacă nu sunt suspecti sau măriți de volum în prezent.
 - Procedurile care pot fi luate în considerare pentru o reducere chirurgicală optimă a volumului includ rezecția intestinală și/sau apendicectomia, decaparea diafragmei sau a altor suprafețe peritoneale, splenectomia, cistectomia parțială și/sau ureteroneocistostomia, hepatectomia parțială, gastrectomia parțială, colecistectomia și/sau pancreatectomia distală.

Protocol de-salpingo Ooforectomie (RRSO) cu reducerea riscului

- Pentru informații despre când este indicat RRSO, [a se vedea NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: de sân, Ovarian și Pancreatic](#).
- Efectuați chirurgia laparoscopică minim invazivă.
- Examinați abdomenul superior, suprafețele intestinale, omentumul, apendicele (dacă este prezent) și organele pelviene.
- Efectuați biopsie pentru orice rezultate peritoneale anormale.
- Obțineți o spălare pelviană pentru citologie (50 cc de soluție salină normală instilată și aspirată imediat).
- Efectuați o BSO totală, îndepărtând 2 cm de vascularizație ovariană proximală/ligamentul IP, toată trompa până la cornete și tot peritoneul care înconjoară ovarele și trompele, în special peritoneul care stă la baza zonelor de aderență dintre trompă și/sau ovar și peretele pelvian.⁵
- Manipulați cât mai puțin instrumentele de manipulare a trompelor și ovarelor pentru a evita exfolierea traumatică a celulelor.⁵
- Atât ovarele, cât și trompele trebuie plasate într-un endobag, pentru a fi extrase din pelvis.
- Atât ovarele, cât și trompele trebuie să fie procesate prin secționare și examinând intens protocolul privind capătul fimbriat (SEE-FIM).⁶
- Dacă se identifică o tumoră malignă ascunsă sau un carcinom intraepitelial tubar seros (STIC), trimiteți pacienta la un oncolog ginecolog.
- Beneficiile de prevenire ale salpingectomiei singure nu sunt încă dovedite. Dacă se ia în considerare, trompele uterine de la fimbrie până la inserția în uter trebuie îndepărtate. În plus, trompele uterine trebuie prelucrate și evaluate așa cum s-a descris mai sus. Preocuparea pentru salpingectomie singură este că pacientele prezintă în continuare risc de dezvoltare a cancerului ovarian. În plus, la pacientele aflate în premenopauză, ooforectomia reduce riscul de apariție a cancerului de sân, dar amploarea este incertă. [A se vedea NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: de sân, Ovarian și Pancreatic](#).

¹ Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyl E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

⁵ Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. Int J Gynecol Cancer 2011;21:846-851.

⁶ Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Müllerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. Mod Pathol 2014;27:1002-1013.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/Cancer peritoneal primar**PRINCIPII DE CHIRURGIE¹****Împrejurări speciale****• Chirurgia de conservare a fertilității:**

- **Chirurgia de conservare a fertilității cu USO (conservarea uterului și a ovarului contralateral) sau cu BSO (conservarea uterului) poate fi luată în considerare pentru pacientele cu boală aparent în stadiu incipient și/sau cu tumori cu risc scăzut (tumori epiteliale invazive în stadiu incipient, leziuni LMP, tumori maligne cu celule germinale, tumori mucinoase sau tumori stromale maligne ale cordonului sexual) care doresc să-și păstreze fertilitatea. Trimiteți la endocrinologul de reproducere pentru evaluare și consultare REI, după cum este indicat din punct de vedere clinic. O stadializare chirurgicală cuprinzătoare trebuie în continuare efectuată pentru a exclude boala ascunsă în stadii superioare, dar poate fi omisă la pacientele pediatrice, adolescente și adulte tinere cu tumori maligne cu celule germinale maligne în stadiu incipient aparent clinic, pe baza literaturii chirurgicale pediatrice.⁷**

- **Tumori mucinoase: tumorile mucinoase invazive primare ale ovarului sunt mai puțin frecvente. Astfel, tractul GI superior și inferior trebuie evaluat cu atenție, pentru a exclude un primat GI ascuns cu metastaze ovariene, iar apendicectomia trebuie efectuată doar la pacientele cu un neoplasm ovarian mucinos suspectat sau confirmat, dacă pare a fi anormal. Un apendice normal nu necesită rezecție chirurgicală în acest context. În cazul în care histologia mucinoasă este confirmată prin analiza intraoperatorie a secțiunii congelate și nu există ganglioni limfatici suspecti, luați în considerare omiterea limfadenectomiei.**

- **Tumori epiteliale ovariene la limită (LMP): cu toate că datele arată că limfadenectomia duce la o mai bună etapizare, alte date arată că limfadenectomia nu afectează supraviețuirea globală. Cu toate acestea, omentectomia și biopsiile multiple ale peritoneului (cele mai frecvente locuri de implantare peritoneală) pot duce la supradistalizarea pacientelor în aproximativ 30% din cazuri și pot afecta prognosticul.**

- **Citoreducerea secundară: o procedură de citoreducere secundară poate fi luată în considerare la pacientele cu cancer ovarian recidivat care dezvoltă o recidivă la mai mult de 6 luni de la terminarea chimioterapiei inițiale, au o stare de performanță bună, nu au ascită și au un focar izolat sau focare limitate de boală care se pretează la rezecție completă. În plus față de imagistica preoperatorie, laparoscopia poate fi utilizată pentru a stabili dacă se poate realiza rezecția completă. Citoreducerea secundară poate fi efectuată prin abordări deschise sau minim invazive. Luați în considerare utilizarea unor metode validate de stabilire a scorului, pentru a evalua dacă este adecvat pentru citoreducerea secundară.**

Proceduri chirurgicale paliative auxiliare⁸

Aceste proceduri pot fi adecvate la anumite paciente:

- **Paracenteză/cateter peritoneal permanent**
- **Toracocenteză/pleurodeză/toracoscopie asistată video/cateter pleural cu inserție permanentă**
- **Stenturi ureterale/nefrostomie**
- **Tub de gastrostomie/stenturi intestinale/eliminarea chirurgicală a obstrucției intestinale**

¹ Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, and Lengyl E: Epithelial Ovarian Cancer. In Chi DS, Berchuck A, Dizon D, et al. (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2017:611-705.

⁷ Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. J Pediatr Surg 2004;39:424-429.

⁸ Deciziile privind utilizarea procedurilor auxiliare trebuie luate împreună cu un chirurg oncolog ginecolog sau cu un practician familiarizat cu modelele de recidivă a cancerului ovarian.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

PRINCIPII DE PATOLOGIE

Generalități

- Clasificarea histologică completă de la OMS este inclusă în NCCN Guidelines ([A se vedea Clasificarea histologică OMS privind OV-E](#)).¹ Manualul de patologie al OMS este, de asemenea, o resursă utilă.^{1,2}
- Majoritatea cancerelor ovariene, inclusiv LCOC, sunt diagnosticate în urma analizei patologice a unei biopsii sau a unui specimen chirurgical. Aspirația cu ac fin (FNA) trebuie evitată pentru diagnosticarea cancerului ovarian la paciențele cu boală presupusă în stadiu incipient, pentru a preveni ruperea chistului și răspândirea celulelor maligne în cavitatea peritoneală. Cu toate acestea, FNA poate fi necesară la paciențele cu o boală voluminoasă care nu sunt candidate pentru reducerea primară a volumului.^{3,4}
- Atât cancerele primare peritoneale, cât și cele ale trompelor uterine sunt de obicei diagnosticate postoperator (dacă nu există o implicare majoră a ovarului) sau preoperator (dacă există o biopsie și pacienta a suferit deja o ooforectomie bilaterală). Cancerelor primare peritoneale și ale trompelor uterine sunt tratate în același mod ca și cancerul ovarian epitelial.
- Protocolul PAC este un instrument util pentru rapoartele de patologie.^{5,6,7} Evaluarea patologică trebuie să includă:
 - ▶ Elemente din protocolul PAC:^{5,6,7}
 - ◊ Locul(urile) tumorii (de exemplu, ovar, trompă uterină sau peritoneu primar)
 - ◊ Dimensiunea(unile) tumorii
 - ◊ Implicarea altor țesuturi/organe
 - ◊ Tumori ovariene/uterine: afectarea suprafetei (prezentă/absentă/nu se poate determina), integritatea specimenului (capsulă/seroasă intactă/fracționată/fragmentată)
 - ◊ Tipul și gradul histologic
 - ◊ Extensie și/sau implanturi (dacă sunt prelevate/identificate)
 - ◊ Citologie: lichid peritoneal sau ascitic sau spălături/lichid pleural
 - ◊ Ganglionii limfatici: numărul și localizarea ganglionilor examinați, dimensiunea celor mai mari depozite metastatice
 - ◊ STIC, endometrioza (în special dacă este în continuitate cu un carcinom endometrioid sau cu celule clare) și/sau endosalpingioză

• Analize moleculare ale tumorii

- ▶ În contextul inițial, alegerea testelor somatice trebuie să optimizeze cel puțin identificarea modificărilor moleculare care pot informa despre utilizarea intervențiilor care și-au demonstrat beneficiile în acest context, inclusiv *BRCA1/2*, pierderea de heterozigozitate (LOH) sau starea de deficiență DE recombinare omologă (HRD) în absența unei mutații *BRCA* germinale.
- ▶ În cadrul recidivei, se recomandă ca analiza moleculară tumorală să includă cel puțin teste pentru a identifica potențialul beneficiu al terapiei țintite care prezintă un beneficiu specific tumorii sau un beneficiu de diagnosticare a tumorii, inclusiv, dar fără a se limita la *BRCA1/2*, starea HRD, instabilitatea microsateliților (MSI), repararea neuniformității (MMR), sarcina mutațională a tumorii (TMB), *BRAF*, *FRα*, *RET* și *NTRK*, dacă testele anterioare nu au inclus aceste markere. O testare mai cuprinzătoare poate fi deosebit de importantă în cazul histologiilor mai puțin frecvente, cu opțiuni terapeutice aprobate limitate. Se recomandă ca aceste teste să fie efectuate pe cel mai recent țesut tumoral disponibil.
- ▶ Analizele moleculare pot fi efectuate pe ADN-ul tumoral circulant (ADNct sau biopsie lichidă) atunci când analiza pe bază de țesut nu este fezabilă din punct de vedere clinic.
- ▶ Testele moleculare validate trebuie să fie efectuate într-o unitate aprobată de CLIA.

PRINCIPII DE PATOLOGIE

Cancere ovariene mai puțin frecvente (LCOC)

- O tumoră la limită este o leziune epitelială primară cu caracteristici citologice care sugerează malignitate, dar fără invazie francă. Termenii pentru tumorile epiteliale la limită (cunoscute și sub denumirea de tumori LMP sau tumori proliferative atipice) s-au schimbat de-a lungul anilor.⁸ Protocoalele CAP 2016 și 2017 pentru cancerul ovarian utilizează la limită și nu utilizează LMP.^{5,6} Tumorile epiteliale la limită sunt de obicei seroase sau mucinoase; pot apărea și alte subtipuri histologice ([A se vedea clasificarea histologică OMS privind OV-E](#)).^{1,9} Semnul patologic caracteristic al cancerului ovarian epitelial tipic este identificarea de implanturi peritoneale, care invadează microscopic și/sau macroscopic peritoneul. O tumoră epitelială la limită poate semăna la nivel macroscopic cu un cancer invaziv. Cu toate acestea, evaluarea microscopică nu reușește să evidențieze dovezi de invazie francă a ganglionilor tumoral, deși rareori implanturile invazive (care continuă să fie în concordanță cu diagnosticul de leziuni epiteliale la limită) pot fi identificate microscopic de patolog.
- Carcinoamele cu celule clare sunt tumori de grad ridicat care pot apărea în endometrioza. Majoritatea carcinoamelor cu celule clare exprimă Napsin A și sunt negative pentru WT1 și pentru receptorii de estrogen.⁸
- Este dificil să se facă distincția, pe baza histologiei, între carcinoamele ovariene mucinoase primare și metastazele gastrointestinale (GI).^{10,11,12} Imunocolorația PAX8 este tipică pentru tumorile ovariene primare, deși absența PAX8 nu exclude ovarul ca loc primar¹³ în timp ce SATB2 este în concordanță cu originea colonică.¹⁴ Adenocarcinoamele colorectale metastatice sunt, de asemenea, de obicei pozitive pentru CK20 și CEA.
- Carcinoamele endometrioide pot fi asociate cu endometrioza.^{13,15} Adenocarcinoamele endometrioide sunt de obicei pozitive pentru citokeratina 7 (CK7), PAX8, CA-125 și pentru receptorii de estrogen. Carcinoamele endometrioide sunt, de asemenea, foarte asemănătoare ca aspect cu tumorile stromale ale cordonului sexual.⁸
- Majoritatea patologilor consideră acum MMMT-urile ca fiind o variantă a cancerului ovarian epitelial slab diferențiat (carcinom metaplastic).¹⁶

Împrejurări speciale

- Alte cancere^{17,18} care pot implica în mod obișnuit anexele includ:
 - ▶ Uterin
 - ▶ De col uterin
 - ▶ GI (intestinul subțire și gros, pancreas)
 - ▶ Limfom
- Pentru chirurgia de reducere a riscului, evaluarea patologică trebuie să includă următoarele:
 - ▶ Trompele uterine trebuie să fie procesate prin SEE-FIM a trompelor și apoi evaluate pentru a stabili dacă sunt prezente dovezi de cancer.^{19,20}
 - ▶ Ovarul trebuie, de asemenea, să fie secționat cu atenție, procesat și evaluat.²⁰ Protocoalele PAC din anii 2016 și 2017 descriu procesul de secționare a trompelor uterine și a ovarelor.^{5,6,21}
- Paciente care au rezultate patologice echivoce sau care sunt direcționate către instituțiile membre NCCN după ce au avut un diagnostic anterior de cancer ovarian trebuie să aibă patologia revizuită de patologi din instituțiile membre NCCN.

Referințe

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/Cancer peritoneal primar

PRINCIPII DE PATOLOGIE REFERINȚE

- ¹ Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014.
- ² Meinhold Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. Arch Gynecol Obstet 2016;293:695-700.
- ³ Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology), 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075-1099.
- ⁴ Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet 2001;357:176-182.
- ⁵ Gilks B, Movahedi Lankarani S, Baker PM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary or Fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: College of American Pathologists; 2016.
- ⁶ Movahedi Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. Based on AJCC/8th edition/2015 FIGO: Protocol web posting date: June 2017: College of American Pathologists; 2017.
- ⁷ Movahedi Lankarani S, Baker PM, Gilks B, Soslow RA. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013.
- ⁸ McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Mod Pathol 2015;28:1101-1122.
- ⁹ Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. Oncologist 2012;17:1515-1533.
- ¹⁰ Bruls J, Simons M, Overbeek LI, et al. A national population based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. Virchows Arch 2015;467:79-86.
- ¹¹ McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. Histopathology 2005;47:231-247.
- ¹² de Waal YR, Thomas CM, Oei AL, et al. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. Int J Gynecol Cancer 2009;19:1160-1165.
- ¹³ Madore J, Ren F, Filali Mouhim A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. J Pathol 2010;220:392-400.
- ¹⁴ Strickland S, Wasserman JK, Giassi A, et al. Immunohistochemistry in the diagnosis of mucinous neoplasms involving the ovary: the added value of SATB2 and biomarker discovery through protein expression database mining. Int J Gynecol Pathol 2016;35:191-208.
- ¹⁵ Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20:945-952.
- ¹⁶ Berton Rigaud D, Devouassoux Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S55-60.
- ¹⁷ Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. Adv Anat Pathol 2007;14:149-177.
- ¹⁸ Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. Am J Surg Pathol 2003;27:281-292.
- ¹⁹ Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006;30:230-236.
- ²⁰ Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE Fim and SEE End protocol. Mod Pathol 2014;27:1002-1013.
- ²¹ Clarke BA, Crum CP, Nucci MR, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition, and FIGO 2006 Annual Report: Protocol web posting date: October 2013: College of American Pathologists; 2013.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



NCCN Guidelines, versiunea 2, 2023

Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/Cancer peritoneal primar

PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE

Principii generale

[Principii generale de terapie sistemică OV-C \(1 din 11\)](#)

[Principii de terapie neoadjuvantă OV-C \(2 din 11\)](#)

[Principii ale terapiei de întreținere cu inhibitori PARP OV-C \(3 din 11\)](#)

[Principiile terapiei de recidivă OV-C \(4 din 11\)](#)

Regimuri de terapie sistemică primară – Epitelială ovariană/Trompele uterine/peritoneală primară

[Boala Stadiul I OV-C \(5 din 11\)](#)

[Boala Stadiul II– IV OV-C \(6 din 11\)](#)

[Dozare recomandată OV-C \(7 din 11\)](#)

Terapii acceptabile de recidivă – Epitelială ovariană/Trompele uterine/peritoneală primară

[Boala sensibilă la platină OV-C \(8 din 11\)](#)

[Boala rezistentă la platină OV-C \(9 din 11\)](#)

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/Cancer peritoneal primar**PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE****Generalități**

- Pacientele cu cancer ovarian, al trompelor uterine sau peritoneal trebuie încurajate să participe la studii clinice pe parcursul tuturor aspectelor legate de diagnosticarea și tratamentul lor.
- Înainte de recomandarea chimioterapiei, trebuie îndeplinite cerințele privind funcția organică adecvată și starea de performanță.
- Înainte de inițierea oricărei terapii:
 - ▶ Toate pacientele cu suspiciune de cancer ovarian epitelial invaziv în stadiul IIIC sau IV trebuie evaluate de un oncolog ginecolog înainte de inițierea tratamentului, pentru a stabili dacă sunt candidate la o intervenție chirurgicală primară citoreductivă (PCS).
 - ▶ Pacientele cu potențial fertil care doresc proceduri de menținere a fertilității trebuie să fie îndrumate către un specialist în fertilitate corespunzător. ([A se vedea NCCN Guidelines pentru oncologia adolescenților și a adulților tineri \(AYA\)](#))
- ▶ Trebuie discutate obiectivele terapiei sistemice.
- Luați în considerare răcirea scalpului, pentru a reduce incidența alopeciei la pacientele care primesc chimioterapie cu rate ridicate de alopecie.
- Pacientele trebuie să fie observate îndeaproape și tratate pentru orice complicații în timpul chimioterapiei. Trebuie monitorizate testele corespunzătoare de chimie a sângelui. Trebuie efectuate reduceri adecvate ale dozelor și modificări ale chimioterapiei, în funcție de toxicitățile resimțite și de obiectivele terapiei.
- După terminarea chimioterapiei, pacientele trebuie evaluate pentru răspunsul în timpul tratamentului și după acesta și monitorizate pentru orice complicații pe termen lung.
- Chimiosensibilitatea/rezistența la chimioterapie și/sau alte analize de biomarker sunt utilizate în unele instituții membre NCCN, pentru decizii legate de chimioterapia viitoare în situațiile în care sunt disponibile mai multe opțiuni de chimioterapie echivalente. Nivelul actual al dovezilor nu este suficient pentru a suplini chimioterapia standard de îngrijire (categoria 3).

Definiții utilizate în NCCN Guidelines pentru cancerul ovarian

- **Terapie adjuvantă:** medicamente, radiații sau alte forme de tratament suplimentar după intervenția chirurgicală pentru cancer, destinate să diminueze riscul de recidivă a bolii sau să trateze în primul rând boala reziduală, fie aceasta grosieră sau microscopică, după citoreducerea chirurgicală.
- **Terapie neoadjuvantă:** medicamente, radiații sau alte forme de tratament administrate înainte de intervenția chirurgicală pentru cancer, menite să reducă încărcătura tumorală în vederea pregătirii pentru intervenția chirurgicală.
- **Terapia de recidivă:** medicamente, radiații sau alte forme de tratament utilizate pentru tratarea cancerului recidivat, controlul simptomelor sau creșterea duratei și/sau a calității vieții în momentul în care există dovezi clinice, biochimice sau radiografice de recidivă a cancerului după tratamentul inițial.

Pentru pacientele cu cancer ovarian, al trompelor uterine sau cu cancer peritoneal primar nou diagnosticat

- Dacă sunt eligibile pentru chimioterapie, pacientele trebuie să fie informate cu privire la diferitele opțiuni de terapie primară care sunt disponibile – cum ar fi chimioterapia IV, o combinație de chimioterapie IP și IV sau un studiu clinic – astfel încât să poată decide care este cea mai potrivită opțiune.
- Înainte de administrarea regimului combinat IP și IV, pacientele trebuie să fie informate cu privire la toxicitățile crescute ale regimului combinat în comparație cu utilizarea chimioterapiei IV singure (mielosupresie crescută, toxicități renale, dureri abdominale, neuropatie, toxicități GI, toxicități metabolice și toxicități hepatice).
- Pacientele luate în considerare pentru regimul cu cisplatin IP și paclitaxel IP/IV trebuie să aibă o funcție renală normală înainte de începerea tratamentului, o stare de performanță adecvată din punct de vedere medical pe baza toxicităților viitoare ale regimului IP/IV și nicio dovadă anterioară de probleme medicale care ar putea să se agraveze semnificativ în timpul chimioterapiei (de exemplu, neuropatie preexistentă).
- Înainte de a primi cisplatin IP și după administrarea fiecărui ciclu din acest medicament, trebuie administrate IV cantități adecvate de lichide, pentru a preveni toxicitatea renală. După terminarea fiecărui ciclu, pacientele trebuie monitorizate cu atenție pentru mielosupresie, deshidratare, pierderi de electroliți, toxicități terminale ale organelor (cum ar fi afectarea renală și hepatică) și toate celelalte toxicități. Pacientele au adesea nevoie de fluide IV postchimioterapie în ambulatoriu, pentru a preveni sau a ajuta la tratarea deshidratării.
- Consultați referințele originale ([A se vedea Discuție](#)), pentru datele complete privind toxicitatea, dozele, programul și modificările de doză.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE

Principiile terapiei neoadjuvante

- Luați în considerare histologia tumorii primare și răspunsul potențial la chimioterapia primară atunci când evaluați pentru chimioterapia neoadjuvantă.
- Oricare dintre regimurile IV primare pentru carcinomul seros de grad ridicat în stadiile II–IV poate fi utilizat ca terapie neoadjuvantă înainte de IDS.
[A se vedea OV-C \(6 din 11\).](#)
- Regimurile care conțin bevacizumab trebuie utilizate cu prudență înainte de IDS, din cauza interferenței potențiale cu vindecarea postoperatorie. În cazul în care bevacizumab este utilizat ca parte a unui regim neoadjuvant, bevacizumab trebuie să fie suspendat din terapie timp de 4–6 săptămâni înainte de IDS.
- După terapia neoadjuvantă și IDS se poate lua în considerare oricare dintre opțiunile de terapie adjuvantă pentru carcinomul seros de grad ridicat (IV sau IP/IV). [A se vedea OV-C \(6 din 11\).](#)
- Există date limitate pentru utilizarea regimurilor de chimioterapie IP după terapia neoadjuvantă și IDS. Următoarele sunt o opțiune IP suplimentară după IDS: paclitaxel 135 mg/m² IV în Ziua 1, carboplatină aria de sub curbă (AUC) 6 IP în Ziua 1 și paclitaxel 60 mg/m² IP în Ziua 8.^a
- Se recomandă un minim de 6 cicluri de tratament, inclusiv cel puțin 3 cicluri de terapie adjuvantă după IDS. Pacientele cu boală stabilă care tolerează terapia pot continua după 6 cicluri.

^a Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. Ann Oncol 2018;29:431-438.

[Continuare](#)

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE

Principii ale terapiei de întreținere cu inhibitori PARP (PARPi)

• După tratamentul primar

- Anumite pacienți cu boală nou diagnosticată în stadiile II–IV (carcinom seros de grad ridicat, endometrioid de grad 2/3 sau carcinom cu celule clare sau carcinosarcom cu mutație *BRCA1/2*) pot beneficia de terapie de întreținere cu PARPi, dacă se obține CR sau PR după tratamentul primar cu chirurgie și terapie de primă linie pe bază de platină. [A se vedea OV-5](#), pentru opțiunile PARPi și criteriile de selecție a pacienților.
- Datele sunt limitate în ceea ce privește utilizarea PARPi de întreținere după tratamentul primar la pacienții cu boală în stadiul II și pentru cele cu LCOC.

• Tratament după recidivă

- Anumite pacienți cu boală recidivată pot beneficia de un tratament de întreținere cu PARPi după tratamentul de recidivă, dacă sunt în CR sau PR după tratamentul de recidivă pe bază de platină și dacă nu a existat nicio progresie anterioară cu un PARPi. [A se vedea OV-8](#), pentru opțiunile PARPi și criteriile de selecție a pacienților.

• Informații generale despre PARPi

- Pentru pacienții cărora li se administrează PARPi, este necesară monitorizarea atentă a hemogramelor.
- Se recomandă monitorizarea funcției renale și hepatice.
- Monitorizarea tensiunii arteriale este necesară pentru niraparib și recomandată pentru toți ceilalți PARPi.
- În funcție de toxicitatea constatată, trebuie efectuate reținerile și modificările adecvate ale dozei.
- Datele sunt limitate în ceea ce privește utilizarea PARPi de întreținere în LCOC.
- Consultați prospectul, pentru informații mai detaliate.

Regim	Setare	Doză/Administrare	Durată
Olaparib + bevacizumab ¹	Întreținere după chimioterapia primară + bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparib 300 mg PO de două ori pe zi • Bevacizumab 15 mg/kg IV la fiecare 21 de zile 	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparib: Până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă sau până la 2 ani • Bevacizumab: Până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă sau până la 15 luni
Monoterapie cu niraparib ^{2,3}	Întreținere după chimioterapia primară	300 mg PO o dată pe zi (sau 200 mg o dată pe zi pentru pacienții cu o greutate corporală inițială <77 kg și/sau cu un număr de trombocite <150.000/mm ³)	Până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă sau până la 36 luni
	Chimioterapie de întreținere după recidivă	300 mg PO o dată pe zi (sau o doză inițială de 200 mg o dată pe zi pentru pacienții cu o greutate corporală inițială <77 kg și/sau un număr de trombocite <150.000/mm ³ ; după 2 până la 3 luni, în absența toxicității hematologice, se poate lua în considerare creșterea la 300 mg o dată pe zi)	Până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă
Monoterapie cu Olaparib ^{4–6}	Întreținere după chimioterapia primară	300 mg PO de două ori pe zi ^b	Până la progresia bolii sau CR (nicio dovadă a bolii) la 2 ani ^b sau toxicitate inacceptabilă
	Chimioterapie de întreținere după recidivă	300 mg PO de două ori pe zi ^b	Până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă
Rucaparib în monoterapie ^{7,8}	Întreținere după chimioterapia primară	600 mg PO de două ori pe zi	Până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni
	Chimioterapie de întreținere după recidivă	600 mg PO de două ori pe zi	Până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă

^b În cadrul studiilor, tratamentul a fost continuat pentru cei cu PR la 2 ani.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/Cancer peritoneal primar

PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE

Cancer ovarian, al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar recidivat:

- Consultați referințele originale ([A se vedea Discuție](#)), pentru datele complete privind toxicitatea, dozele, programul și modificările de doză.
- Pacientele trebuie să fie informate cu privire la următoarele:
 - 1) Disponibilitatea studiilor clinice, inclusiv riscurile și beneficiile diferitelor tratamente, care vor depinde de numărul de linii anterioare de chimioterapie pe care pacienta le-a primit și.
 - 2) Starea de performanță, starea terminală a organelor și toxicitățile preexistente de la regimurile anterioare. Dacă este cazul, trebuie să se discute și despre îngrijirile paliative ca o posibilă alegere de tratament. [A se vedea NCCN Guidelines pentru îngrijire paliativă.](#)
- Se recomandă testarea moleculară a tumorii, dacă nu a fost efectuată anterior pentru boala persistentă/recidivată. [A se vedea Principii de patologie \(OV-B\).](#)
- Din cauza expunerii anterioare la platină, mielosupresia apare mai frecvent cu orice agent mielotoxic administrat în contextul recidivei.
- În cazul utilizării repetate fie a carboplatinului și/sau a cisplatinului, pacientele prezintă un risc crescut de a dezvolta o reacție de hipersensibilitate (numită și reacție alergică) care ar putea pune în pericol viața. Astfel, pacientele trebuie să fie consiliate cu privire la riscul de apariție a unei reacții de hipersensibilitate, să fie instruite cu privire la semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate, să fie tratate de personal medical care știe cum să gestioneze reacțiile de hipersensibilitate și să fie tratate într-un cadru medical în care să fie disponibil echipament medical adecvat în cazul unei reacții alergice. [A se vedea Gestionarea reacțiilor medicamentoase \(OV-D\).](#)
- Înainte de administrarea oricărui medicament de chimioterapie în cazul recidivei, medicul trebuie să cunoască metabolismul medicamentului (de exemplu, renal, hepatic) și trebuie să se asigure că pacienta este o candidată adecvată pentru acest medicament (de exemplu, că pacienta are o funcție renală sau hepatică adecvată).
- Clinicienii trebuie să fie familiarizați cu gestionarea toxicității și cu reducerea adecvată a dozei.
- Programul, toxicitatea și beneficiile potențiale ale oricărui tratament trebuie să fie discutate în detaliu cu pacienta și cu persoanele care o îngrijesc. Educația pacientei trebuie să includă, de asemenea, o discuție despre precauțiile și măsurile de reducere a severității și duratei complicațiilor.

[A se vedea Terapii de recidivă acceptabile pentru boala sensibilă la platină \(OV-C, 8 din 11\)](#)

[A se vedea Terapii de recidivă acceptabile pentru boala rezistentă la platină \(OV-C, 9 din 11\)](#)

[Continuare](#)

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/Cancer peritoneal primar

PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE

Regimuri de terapie sistemică primară^c-Epitelială ovariană/Trompele uterine/peritoneală primară

Terapia primară pentru boala în stadiul I

<ul style="list-style-type: none">• Seros de grad ridicat• Endometrioid (grad 2/3)• Carcinom cu celule clare^d• Carcinosarcoma^d	Regimuri preferate <ul style="list-style-type: none">• Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g}	Alte regimuri recomandate <ul style="list-style-type: none">• Carboplatin/doxorubicin liposomal• Docetaxel/carboplatin	Utile în anumite circumstanțe <ul style="list-style-type: none">• Docetaxel/oxaliplatin/ bevacizumab + bevacizumab de întreținereⁱ (pentru stadiul IB/IC) <p>Pentru carcinosarcom:</p> <ul style="list-style-type: none">• Carboplatin/ifosfamidă• Cisplatin/ifosfamidă• Paclitaxel/ifosfamidă (categoria 2B)^f
Carcinom mucinos (stadiul IC)^d	Regimuri preferate <ul style="list-style-type: none">• 5-FU/leucovorin/oxaliplatin• Capecitabine/oxaliplatin• Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g}	Alte regimuri recomandate <ul style="list-style-type: none">• Carboplatin/doxorubicin liposomal• Docetaxel/carboplatin	Utile în anumite circumstanțe <ul style="list-style-type: none">• Docetaxel/oxaliplatină/ bevacizumab + bevacizumab de întreținere (categoria 2B)ⁱ
Seros de grad scăzut (stadiul IC)/endometrioid de grad I (stadiul IC)^{d,e}	Regimuri preferate <ul style="list-style-type: none">• Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± letrozol de întreținere (categoria 2B) sau altă terapie cu hormoni (categoria 2B)^h• Terapie cu hormoni (inhibitori de aromatază: anastrozol, exemestan) (categoria 2B)	Alte regimuri recomandate <ul style="list-style-type: none">• Carboplatin/doxorubicin lipozomal ± letrozol de întreținere (categoria 2B) sau altă terapie cu hormoni (categoria 2B)^h• Docetaxel/carboplatin ± letrozol de întreținere (categoria 2B) sau altă terapie cu hormoni (categoria 2B)^h• Terapie cu hormoni (acetat de leuprolidă, tamoxifen, fulvestrant) (categoria 2B)	Utile în anumite circumstanțe <ul style="list-style-type: none">• Docetaxel/oxaliplatină/ bevacizumab + bevacizumab de întreținere (categoria 2B)ⁱ

Stadiul II–IV (A se vedea OV-C, 6 din 11)

Dozarea terapiei sistemice primare (A se vedea OV-C, 7 din 11)

^c A se vedea [Discuție](#), pentru referințe.

^d Există date limitate privind regimurile de terapie sistemică primară pentru aceste LCOC.

^e Boala la limită cu implanturi invazive poate fi tratată ca boală seroasă de grad scăzut. [A se vedea LCOC-6](#) și [LCOC-8](#).

^f Paclitaxelul legat de albumină poate fi înlocuit pentru cele care prezintă o reacție de hipersensibilitate la paclitaxel. Cu toate acestea, paclitaxel legat de albumină nu va depăși reacțiile la perfuzie la toate pacientele.

^g Persoane cu vârsta >70 de ani și cele cu comorbidități pot fi intolerante la regimurile de chimioterapie combinată recomandate în aceste NCCN Guidelines. Pe baza aprecierii clinice și pe baza toleranței preconizate la terapii, o dozare alternativă ([a se vedea OV-C, 7 din 11](#)) poate fi adecvată pentru aceste persoane cu cancer ovarian epitelial (inclusiv carcinosarcom, cu celule clare, mucinos și seros de grad scăzut). Au fost elaborați algoritmi pentru predicția toxicității chimioterapiei.

^h Alte opțiuni de terapie cu hormoni includ: inhibitori aromatază (anastrozol, exemestan), acetat de leuprolidă sau tamoxifen.

ⁱ Un medicament biosimilar aprobat FDA reprezintă un înlocuitor adecvat pentru bevacizumab.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE

Regimuri de terapie sistemică primară^c-Epitelială ovariană/Trompele uterine/peritoneală primară

Terapie primară pentru boala în stadiile II–IV ([A se vedea Principiile terapiei PARPi de întreținere pe OV-C, 3 din 11](#))

<ul style="list-style-type: none"> • Seros de grad ridicat • Endometrioid (grad 2/3) • Carcinom cu celule clare^d • Carcinosarcom^d 	Regimuri preferate <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + întreținere bevacizumab^{f,i} (ICON-7 și GOG-218) 	Alte regimuri recomandate <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel săptămânal/carboplatin săptămânal^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/doxorubicin liposomal • Paclitaxel săptămânal/carboplatin q3weeks^f • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + bevacizumab de întreținereⁱ (GOG-218) 	Utile în anumite circumstanțe <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel/oxaliplatină/bevacizumab + bevacizumab de întreținereⁱ • IP/IV paclitaxel/cisplatin (pentru boala în stadiul II–III, cu reducere optimă de volum) • Pentru carcinosarcom: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin/ifosfamidă ▶ Cisplatin/ifosfamidă ▶ Paclitaxel/ifosfamidă (categoria 2B)^f
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinomul mucinos^d 	Regimuri preferate <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumabⁱ (categoria 2B pentru bevacizumab) • Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumabⁱ (categoria 2B pentru bevacizumab) • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + întreținere bevacizumab^{f,i} (ICON-7 și GOG-218) 	Alte regimuri recomandate <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel săptămânal/carboplatin săptămânal^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin • Carboplatin/doxorubicin liposomal • Paclitaxel săptămânal/carboplatin q3weeks^f • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + bevacizumab de întreținereⁱ (GOG-218) 	Utile în anumite circumstanțe <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel/oxaliplatină/bevacizumab + bevacizumab de întreținereⁱ
<ul style="list-style-type: none"> • Seros de grad scăzut/Endometrioid grad I^{d,e} 	Regimuri preferate <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,g} ± letrozol de întreținere (categoria 2B) sau altă terapie cu hormoni (categoria 2B)^h • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + întreținere bevacizumab^{f,i} (ICON-7 și GOG-218) • Terapie cu hormoni (inhibitori de aromatază: anastrozol, letrozol, exemestan) (categoria 2B) 	Alte regimuri recomandate <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel săptămânal/carboplatin săptămânal^{f,g,j} • Docetaxel/carboplatin ± letrozol de întreținere (categoria 2B) sau altă terapie cu hormoni (categoria 2B)^h • Carboplatin/doxorubicin liposomal ± letrozol de întreținere (categoria 2B) sau altă terapie cu hormoni (categoria 2B)^h • Paclitaxel săptămânal/carboplatin q3weeks^f • Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + bevacizumab de întreținereⁱ (GOG-218) • Terapie cu hormoni (acetat de leuprolidă, tamoxifen, fulvestrant) (categoria 2B) 	Utile în anumite circumstanțe <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel/oxaliplatină/bevacizumab + bevacizumab de întreținere (categoria 2B)ⁱ

^c A se vedea [Discuție](#), pentru referințe.

^d Există date limitate privind regimurile de terapie sistemică primară pentru aceste LCOC.

^e Boala la limită cu implanturi invazive poate fi tratată ca boală seroasă de grad scăzut. [A se vedea LCOC-6 și LCOC-8.](#)

^f Paclitaxelul legat de albumină poate fi înlocuit pentru cele care prezintă o reacție de hipersensibilitate la paclitaxel. Cu toate acestea, paclitaxel legat de albumină nu va depăși reacțiile la perfuzie la toate pacientele.

^g Persoane cu vârsta >70 de ani și cele cu comorbidități pot fi intolerante la regimurile de chimioterapie combinată recomandate în aceste NCCN Guidelines. Pe baza aprecierii clinice și pe baza toleranței preconizate la terapii, o dozare alternativă ([a se vedea OV-C, 7 din 11](#)) poate fi adecvată pentru aceste persoane cu cancer ovarian epitelial (inclusiv carcinosarcom, cu celule clare, mucinos și seros de grad scăzut). Au fost elaborați algoritmi pentru predicția toxicității chimioterapiei. [A se vedea NCCN Guidelines pentru oncologia adulților în vârstă.](#)

^h Alte opțiuni de terapie cu hormoni includ: inhibitori aromatază (anastrozol, exemestan), acetat de leuprolidă sau tamoxifen.

ⁱ Un medicament biosimilar aprobat FDA reprezintă un înlocuitor adecvat pentru bevacizumab.

^j Regimul poate fi luat în considerare pentru cei cu o stare de performanță slabă.

[Dozarea terapiei sistemice primare \(A se vedea OV-C, 7 din 11\)](#)

[Continuare](#)

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE

Regimuri de terapie sistemică primară^c – Epitelială ovariană (inclusiv LCOC)/Trompele uterine/peritoneală primară

Dozare recomandată pentru terapie sistemică primară

Paclitaxel/carboplatin q3weeks^{f,i}

- Paclitaxel 175 mg/m² IV urmat de carboplatin^m AUC 5–6 IV Ziua 1
- Se repetă la fiecare 21 de zile × 3–6 cicluri^l

IV/IP Paclitaxel/cisplatin

- Paclitaxel 135 mg/m² IV perfuzie continuă^k Ziua 1; cisplatin 75–100 mg/m² IP Ziua 2 după IV paclitaxel; paclitaxel 60 mg/m² IP Ziua 8
- Se repetă la fiecare 21 de zile × 6 cicluri

Paclitaxel săptămânal/carboplatin q3weeks^f

- Doză densă de paclitaxel 80 mg/m² IV Zilele 1, 8 și 15 urmată de carboplatin^k AUC 5–6 IV Ziua 1
- Se repetă la fiecare 21 de zile × 6 cicluri

Paclitaxel săptămânal/carboplatin săptămânal^f

- Paclitaxel 60 mg/m² IV urmat de carboplatin AUC 2 IV
- Zilele 1, 8 și 15; repetă la fiecare 21 de zile × 6 cicluri (18 săptămâni)^l

Docetaxel/oxaliplatină/bevacizumab + bevacizumab de întreținereⁱ

- Docetaxel 75 mg/m² IV urmat de oxaliplatină 85 mg/m² IV și bevacizumab 15 mg/kg IV
- Se repetă la fiecare 21 de zile × 6 cicluri
- Continuați tratamentul cu bevacizumab 15 mg/kg IV la fiecare 21 de zile pentru a finaliza un an de tratament

Docetaxel/carboplatin^l

- Docetaxel 60–75 mg/m² IV urmat de carboplatin^m AUC 5–6 IV Ziua 1
- Se repetă la fiecare 21 de zile × 3–6 cicluri^l

Carboplatin/doxorubicin lipozomal^l

- Carboplatin AUC 5 IV + doxorubicin lipozomal pegilat 30 mg/m² IV
- Se repetă la fiecare 28 de zile pentru 3–6 cicluri^l

Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + bevacizumab de întreținere^{f,i} (ICON-7)

- Paclitaxel 175 mg/m² IV urmat de carboplatin^m AUC 5–6 IV și bevacizumab 7,5 mg/kg IV Ziua 1
- Se repetă la fiecare 21 de zile × 5–6 cicluri
- Continuați cu bevacizumab pentru până la 12 cicluri suplimentare

Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + bevacizumab de întreținere^{f,i} (GOG-218)

- Paclitaxel 175 mg/m² IV urmat de carboplatin^m AUC 6 IV Ziua 1. Se repetă la fiecare 21 de zile × 6 cicluri
- Începând din ziua 1 a ciclului 2, administrați bevacizumab 15 mg/kg IV la fiecare 21 de zile pentru până la 22 de cicluri

Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + bevacizumab de întreținereⁱ (GOG-218)

- Docetaxel 75 mg/m² IV urmat de carboplatin^m AUC 6 IV Ziua 1 Se repetă la fiecare 21 de zile × 6 cicluri
- Începând din ziua 1 a ciclului 2, administrați bevacizumab 15 mg/kg IV la fiecare 21 de zile pentru până la 22 de cicluri

Persoanele cu vârsta peste 70 de ani și/sau cele cu comorbidități

Paclitaxel 135/carboplatin^{f,9}

- Paclitaxel 135 mg/m² IV + carboplatin AUC 5 IV administrat la fiecare 21 de zile × 3–6 cicluri^l

Paclitaxel săptămânal/carboplatin săptămânal^f

- Paclitaxel 60 mg/m² IV timp de 1 oră, urmat de carboplatin AUC 2 IV timp de 30 de minute
- Zilele 1, 8 și 15; se repetă la fiecare 21 de zile × 6 cicluri (18 săptămâni)

^c A se vedea [Discuție](#), pentru referințe.

^f Paclitaxelul legat de albumină poate fi înlocuit pentru cele care prezintă o reacție de hipersensibilitate la paclitaxel. Cu toate acestea, paclitaxel legat de albumină nu va depăși reacțiile la perfuzie la toate pacienții.

ⁱ Un medicament biosimilar aprobat FDA reprezintă un înlocuitor adecvat pentru bevacizumab.

^j Regimul poate fi luat în considerare pentru cei cu o stare de performanță slabă.

^k Regimul studiului randomizat publicat a utilizat paclitaxel în perfuzie continuă IV timp de 24 de ore.

^l Pentru boală stadiul I: Se recomandă 6 cicluri pentru cancerul seros de grad ridicat; 3–6 cicluri pentru toate celelalte tipuri de cancer ovarian. Pentru boala în stadiile II–IV: se recomandă 6 cicluri.

^m Din cauza modificărilor metodologiei privind creatinina, pot fi luate în considerare modificări privind dozarea carboplatinului. [Vezi recomandările de dozare a carboplatinei.](#)

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

[Continuare](#)

PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE

Terapii de recidivă acceptabile pentru cancerul ovarian epitelial (inclusiv LCOC)ⁿ/cancerul trompei uterine/cancerul peritoneal primar^o

Terapia de recidivă pentru boala sensibilă la platină^p (ordine alfabetică)

Regimuri preferate	Alte regimuri recomandate ^s	Utile în anumite circumstanțe
Carboplatin/gemcitabină ¹⁰ ± bevacizumab ^{i,q,r,11} Carboplatin/liposomal doxorubicin ¹² ± bevacizumab ^{i,q,13} Carboplatin/paclitaxel ^{f,14} ± bevacizumab ^{i,q,r,15} Cisplatin/gemcitabină ¹⁶ Terapia ținută (agenți unici) Bevacizumab ^{i,q,17,18}	Carboplatin ^{t,10} Carboplatin/docetaxel ^{19, 20} Carboplatin/paclitaxel (săptămânal) ^{f,21} Capecitabine Cisplatin ¹⁴ Ciclofosfamidă Doxorubicin Ifosfamidă Irinotecan Melfalan Oxaliplatin Paclitaxel Paclitaxel, legat de albumină Pemetrexed Vinorelbine Terapia ținută Niraparib/bevacizumab (categoria 2B) ^{i,22} Niraparib (categoria 3) ^{u,23} Olaparib (categoria 3) ^{v,24} Pazopanib (categoria 2B) ²⁵ Rucaparib (categoria 3) ^{w,26} Terapie cu hormoni Inhibitori de aromatază (anastrozol, exemestan, letrozol) Acetat de leuprolidă Acetat de megestrol Tamoxifen	Pentru carcinom mucinos: • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumab (categoria 2B pentru bevacizumab) ^{i,q} • Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumab (categoria 2B pentru bevacizumab) ^{i,q} Carboplatin/paclitaxel (pentru vârste >70) ^{f,t} Carboplatin/paclitaxel, legat de albumină (pentru hipersensibilitatea confirmată la taxan) Irinotecan/cisplatin (pentru carcinom cu celule clare) ²⁷ Terapia ținută Dabrafenib + trametinib (pentru tumorile <i>BRAF</i> V600E pozitive) ^{x,28} Entrectinib sau larotrectinib (pentru tumorile pozitive la fuziunea genei <i>NTRK</i>) ^x Selpercatinib (pentru tumorile pozitive la fuziunea genei <i>RET</i>) ^{x,29} Pentru carcinomul seros de grad scăzut: • Trametinib ³⁰ • Binimetinib (categoria 2B) ^{31,32} Terapie cu hormoni Fulvestrant (pentru carcinomul seros de grad scăzut) Imunoterapie Dostarlimab-gxly (pentru tumori recidivate sau avansate dMMR/MSI-H) ^{x,33} Pembrolizumab (pentru tumori solide MSI-H sau dMMR sau paciente cu tumori TMB-H ≥10 mutații/megabază) ^{x,34}

^f Paclitaxelul legat de albumină poate fi înlocuit pentru cele care prezintă o reacție de hipersensibilitate la paclitaxel. Cu toate acestea, paclitaxel legat de albumină nu va depăși reacțiile la perfuzie la toate pacientele.

ⁱ Un medicament biosimilar aprobat FDA reprezintă un înlocuitor adecvat pentru bevacizumab.

ⁿ Chimioterapia nu s-a dovedit a fi benefică în cazul tumorilor epiteliale ovariene la limită (LMP).

^o Paciente care progresează cu două regimuri consecutive fără dovezi de beneficii clinice au o probabilitate diminuată de a beneficia de o terapie suplimentară (Griffiths RW, et al. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65). Deciziile de a oferi studii clinice, îngrijiri de susținere sau terapie suplimentară trebuie să fie luate în mod foarte individual.

^p În general, comitetul ar recomanda regimuri combinate, pe bază de platină, pentru boala recidivată sensibilă la platină, pe baza datelor din studiile randomizate, în special în cazul primelor recidive.

^q Contraindicat la pacientele cu risc crescut de perforație GI.

^r În cazul unui răspuns după chimioterapie, bevacizumab poate fi continuat ca terapie de întreținere până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă. Întrerupeți bevacizumab înainte de inițierea tratamentului de întreținere cu un PARPi.

^s Multe dintre aceste opțiuni de terapie citotoxică cu agent unic nu au fost testate la pacientele care au fost tratate cu regimuri moderne de chimioterapie.

^t Pentru dozarea recomandată pentru persoanele cu vârsta peste 70 de ani, [a se vedea OV-C, 7 din 11.](#)

^u Pentru pacientele tratate cu trei sau mai multe regimuri de chimioterapie anterioare și al căror cancer este asociat cu HRD definit fie prin: 1) o mutație *BRCA* nocivă sau suspectată a fi nocivă; sau 2) instabilitate genomică și progresie >6 luni de la răspunsul la ultima chimioterapie pe bază de platină.

^v Pentru pacientele cu cancer ovarian avansat cu mutație *BRCA* germinală nocivă (detectată printr-un test aprobat de FDA sau printr-un alt test validat, efectuat într-o unitate aprobată de CLIA), care au fost tratate cu două sau mai multe linii de chimioterapie.

^w Pentru pacientele cu cancer ovarian avansat cu mutație *BRCA* germinală și/sau somatică nocivă (detectată printr-un test aprobat de FDA sau printr-un alt test validat, efectuat într-o unitate aprobată de CLIA), care au fost tratate cu două sau mai multe linii de chimioterapie.

^x Testele moleculare validate trebuie să fie efectuate într-o unitate aprobată de CLIA, utilizând cel mai recent țesut tumoral disponibil. Se recomandă ca analiza moleculară a tumorii să includă, cel puțin, teste pentru a identifica potențialul beneficiu al terapiilor ținute care au un beneficiu tumoral specific sau fără să se cunoască tumora, inclusiv, dar fără a se limita la *BRCA*1/2, starea HRD, MSI, MMR, TMB, *BRAF*, *FRα*, *RET* și *NTRK*, dacă testele anterioare nu au inclus aceste markere. O testare mai cuprinzătoare poate fi deosebit de importantă în cazul LCOC cu opțiuni terapeutice aprobate limitate ([A se vedea OV-B](#)).

[Continuare](#)

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE

Terapii de recidivă acceptabile pentru cancerul ovarian epitelial (inclusiv LCOC)ⁿ/cancerul trompei uterine/cancerul peritoneal primar^o

Terapia de recidivă pentru boala rezistentă la platină (în ordine alfabetică)

Regimuri preferate	Alte regimuri recomandate	Utile în anumite circumstanțe
<p><u>Terapie citotoxică</u></p> <p>Ciclofosamidă (oral)/ bevacizumab^{i,35}</p> <p>Docetaxel³⁶</p> <p>Etoposid, oral³⁷</p> <p>Gemcitabină^{38,39}</p> <p>Doxorubicin liposomal^{38,39}</p> <p>Doxorubicină lipozomală/ bevacizumab^{i,q,40}</p> <p>Paclitaxel (săptămânal)^{f,41}</p> <p>Paclitaxel (săptămânal)/ bevacizumab^{f,i,q,40}</p> <p>Topotecan^{42,43}</p> <p>Topotecan/bevacizumab^{i,q,40}</p> <p><u>Terapia țintită (agenți unici)</u></p> <p>Bevacizumab^{i,q,17,18}</p> <p>Mirvetuximab soravtansine-gynx (pentru tumorile care exprimă FRα)^{x,44}</p>	<p><u>Terapie citotoxică^s</u></p> <p>Capecitabine</p> <p>Oxaliplatin</p> <p>Paclitaxel</p> <p>Carboplatin[*]</p> <p>Paclitaxel, legat de albumină</p> <p>Carboplatin/docetaxel[*]</p> <p>Pemetrexed</p> <p>Carboplatin/paclitaxel (săptămânal)^{f,*}</p> <p>Sorafenib/topotecan⁴⁵</p> <p>Carboplatin/gemcitabină¹⁰</p> <p>Vinorelbine</p> <p>± bevacizumab^{i,q,r,11,*}</p> <p>Carboplatin/doxorubicin lipozomal¹²</p> <p>± bevacizumab^{i,q,13,*}</p> <p>Carboplatin/paclitaxel^{f,14}</p> <p>± bevacizumab^{i,q,r,15,*}</p> <p>Ciclofosamidă</p> <p>Doxorubicin</p> <p>Gemcitabină/bevacizumab^{i,46}</p> <p>Gemcitabină/cisplatin¹⁶</p> <p>Ifosfamidă</p> <p>Irinotecan</p> <p>Ixabepilonă/bevacizumab (categoria 2B)^{i,y,47}</p> <p>Melfalan</p> <p><u>Terapia țintită (agenți unici)</u></p> <p>Niraparib (categoria 3)^{u,23}</p> <p>Olaparib (categoria 3)^{v,24}</p> <p>Pazopanib (categoria 2B)²⁵</p> <p>Rucaparib (categoria 3)^{w,26}</p> <p><u>Terapie cu hormoni</u></p> <p>Inhibitori de aromatază (anastrozol, exemestan, letrozol)</p> <p>Acetat de leuprolidă</p> <p>Acetat de megestrol</p> <p>Tamoxifen</p>	<p>Carboplatin/paclitaxel (pentru vârste >70)^{f,t,*}</p> <p>Carboplatin/paclitaxel, legat de albumină (pentru hipersensibilitatea confirmată la taxan)[*]</p> <p><u>Imunoterapie</u></p> <p>Dostarlimab-gxly (pentru tumori recidivate sau avansate dMMR/MSI-H)^{x,32}</p> <p>Pembrolizumab (pentru paciente cu tumori solide MSI-H sau dMMR, sau cu tumori TMB-H ≥10 mutații/ megabază)^{x,33}</p> <p><u>Terapie cu hormoni</u></p> <p>Fulvestrant (pentru carcinomul seros de grad scăzut)</p> <p><u>Terapia țintită</u></p> <p>Dabrafenib + trametinib (pentru <i>BRAF</i> V600E-tumori pozitive)^{x,28}</p> <p>Entrectinib sau larotrectinib (pentru tumorile pozitive la fuziunea genei <i>NTRK</i>)^x</p> <p>Mirvetuximab soravtansine-gynx/bevacizumab (pentru tumorile care exprimă FRα) (categoria 2B)^{i,x,48,49}</p> <p>Selpercatinib (pentru tumorile pozitive la fuziunea genei <i>RET</i>)^{x,29}</p> <p>Pentru carcinomul seros de grad scăzut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trametinib³⁰ • Binimetinib (categoria 2B)^{31,32}

* A nu se utiliza în boli refractare la platină.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studii clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE

Terapii de recidivă acceptabile pentru cancerul ovarian epitelial (inclusiv LCOC)ⁿ/cancerul trompei uterine/cancerul peritoneal primar^o

^f Paclitaxelul legat de albumină poate fi înlocuit pentru cele care prezintă o reacție de hipersensibilitate la paclitaxel. Cu toate acestea, paclitaxel legat de albumină nu va depăși reacțiile la perfuzie la toate pacientele.

ⁱ Un medicament biosimilar aprobat FDA reprezintă un înlocuitor adecvat pentru bevacizumab.

ⁿ Chimioterapia nu s-a dovedit a fi benefică în cazul tumorilor epiteliale ovariene la limită (LMP).

^o Pacientele care progresează cu două regimuri consecutive fără dovezi de beneficii clinice au o probabilitate diminuată de a beneficia de o terapie suplimentară (Griffiths RW, et al. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65). Deciziile de a oferi studii clinice, îngrijiri de susținere sau terapie suplimentară trebuie să fie luate în mod foarte individual.

^q Contraindicat la pacientele cu risc crescut de perforație GI.

^r În cazul unui răspuns după chimioterapie, bevacizumab poate fi continuat ca terapie de întreținere până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă. Întrerupeți bevacizumab înainte de inițierea tratamentului de întreținere cu un PARPi.

^s Multe dintre aceste opțiuni de terapie citotoxică cu agent unic nu au fost testate la pacientele care au fost tratate cu regimuri moderne de chimioterapie.

^t Pentru dozarea recomandată pentru persoanele cu vârsta peste 70 de ani, [a se vedea OV-C, 7 din 11.](#)

^u Pentru pacientele tratate cu trei sau mai multe regimuri de chimioterapie anterioare și al căror cancer este asociat cu HRD definit fie prin: 1) o mutație *BRCA* nocivă sau suspectată a fi nocivă; sau 2) instabilitate genomică și progresie >6 luni de la răspunsul la ultima chimioterapie pe bază de platină.

^v Pentru pacientele cu cancer ovarian avansat cu mutație *BRCA* germinală nocivă (detectată printr-un test aprobat de FDA sau printr-un alt test validat, efectuat într-o unitate aprobată de CLIA), care au fost tratate cu două sau mai multe linii de chimioterapie.

^w Pentru pacientele cu cancer ovarian avansat cu mutație *BRCA* germinală și/sau somatică nocivă (detectată printr-un test aprobat de FDA sau printr-un alt test validat, efectuat într-o unitate aprobată de CLIA), care au fost tratate cu două sau mai multe linii de chimioterapie.

^x Testele moleculare validate trebuie să fie efectuate într-o unitate aprobată de CLIA, utilizând cel mai recent țesut tumoral disponibil. Se recomandă ca analiza moleculară a tumorii să includă, cel puțin, teste pentru a identifica potențialul beneficiu al terapiilor țintite care au un beneficiu tumoral specific sau fără să se cunoască tumora, inclusiv, dar fără a se limita la *BRCA1/2*, starea HRD, MSI, MMR, TMB, *BRAF*, *FRα*, *RET* și *NTRK*, dacă testele anterioare nu au inclus aceste markere. O testare mai cuprinzătoare poate fi deosebit de importantă în cazul LCOC cu opțiuni terapeutice aprobate limitate ([A se vedea OV-B](#)).

^y Pentru cele tratate anterior cu taxani.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

Referințe

PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE REFERINȚE

- ¹ Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-2428.
- ² Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391-2402.
- ³ Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164.
- ⁴ Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-2505.
- ⁵ Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-1284.
- ⁶ Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018;119:1075-1085.
- ⁷ Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1949-1961.
- ⁸ Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:710-722.
- ⁹ von Gruenigen VE, Huang HQ, Beumer JH, et al. Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer - An NRG oncology/ Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2017;144:459-467.
- ¹⁰ Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-4707.
- ¹¹ Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-2045.
- ¹² Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323-3329.
- ¹³ Pfisterer J, Dean AP, Baumann K, et al. Carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/ bevacizumab (CD-BEV) vs. carboplatin/gemcitabine/bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer. A prospective randomized phase III ENGOT/GCIG-Intergroup study (AGO Study Group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG). Presented at: 2018 ESMO Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract 933O.
- ¹⁴ Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-2106.
- ¹⁵ Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:779-791.
- ¹⁶ Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:18-22.
- ¹⁷ Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-5171.
- ¹⁸ Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-5186.
- ¹⁹ Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616.
- ²⁰ Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2007;105:358-364.
- ²¹ Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338.
- ²² Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1409-1419.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

PRINCIPIILE TERAPIEI SISTEMICE REFERINȚE

- ²³ Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:636-648.
- ²⁴ Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250.
- ²⁵ Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A Phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:32-37.
- ²⁶ Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75-78.
- ²⁷ Sugiyama T, Okamoto A, Enomoto T, et al. Randomized phase III trial of irinotecan plus cisplatin compared with paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian clear cell carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2881-2887.
- ²⁸ Salama A, Li S, Macrae E, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E mutations: Results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *J Clin Oncol* 2020;38:3895-3904.
- ²⁹ Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour agnostic efficacy and safety of selipercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid: a global, phase 1/2, multicentre, open-label trial (LIBRETTO-001). *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273.
- ³⁰ Gershenson DM, Miller A, Brady W, et al. A randomized phase II/III study to assess the efficacy of trametinib in patients with recurrent or progressive low-grade serous ovarian or peritoneal cancer. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl_5):Abstract LBA61.
- ³¹ Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib versus physician's choice chemotherapy in recurrent or persistent low-grade serous carcinomas of the ovary, Fallopian tube, or primary peritoneum. *J Clin Oncol* 2020;38:3753-3762.
- ³² Grisham RN, Vergote I, Banerjee SN, et al. Molecular results and potential biomarkers identified from MILO/ENGOT-ov11 phase 3 study of binimetinib versus physician's choice of chemotherapy (PCC) in recurrent low-grade serous ovarian cancer (LGSOC). *Journal of Clinical Oncology*, 2021;39(15_suppl), 5519-5519.
- ³³ Berton D, Banerjee S, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient (dMMR) tumors: a combined analysis of 2 cohorts in the GARNET study. *J Clin Oncol*, 2021;39(15_suppl):2564-2564.
- ³⁴ Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- ³⁵ Barber EL, Zsiros E, Lurain JR, et al. The combination of intravenous bevacizumab and metronomic oral cyclophosphamide is an effective regimen for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2013;24:258-264.
- ³⁶ Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135.
- ³⁷ Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410.
- ³⁸ Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818.
- ³⁹ Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896.
- ⁴⁰ Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-1308.
- ⁴¹ Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440.
- ⁴² Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8.
- ⁴³ Sehoul J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248.
- ⁴⁴ Matulonis UA, Oaknin A, Pignata S, et al. Mirvetuximab soravtansine (MIRV) in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha (FRα) expression: Characterization of antitumor activity in the SORAYA study. *J Clin Oncol* 2022;40:5512.
- ⁴⁵ Chekerov R, Hilpert F, Mahner S, et al. Sorafenib plus topotecan versus placebo plus topotecan for platinum-resistant ovarian cancer (TRIAS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1247-1258.
- ⁴⁶ Nagao S, Kogiku A, Suzuki K, et al. A phase II study of the combination chemotherapy of bevacizumab and gemcitabine in women with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Ovarian Res* 2020;13:14.
- ⁴⁷ Roque DM, Siegel E, Buza N, et al. Randomised phase II trial of weekly ixabepilone ± biweekly bevacizumab for platinum-resistant or refractory ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. *Br J Cancer* 2022;126:1695-1703.
- ⁴⁸ O'Malley D, Oaknin A, Matulonis U, et al. Mirvetuximab soravtansine and bevacizumab in folate receptor alpha-positive ovarian cancer: efficacy in patients with and without prior bevacizumab [abstract]. *International Gynecologic Cancer Society Annual Meeting 2022*; Abstract 496.
- ⁴⁹ O'Malley D, Matulonis UA, Birrer MJ, et al. Phase Ib study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRα)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2020;157:379-385.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

GESTIONAREA REACȚIILOR MEDICAMENTOASE

Prezentare generală

- Practic, toate medicamentele utilizate în oncologie au potențialul de a provoca reacții adverse la medicamente în timpul perfuziei, care pot fi clasificate fie ca reacții de perfuzie, fie ca reacții alergice.¹
 - ▶ Reacțiile la perfuzie sunt adesea caracterizate de simptome mai ușoare (de exemplu, bufeuri, erupții cutanate).
 - ▶ Reacțiile de hipersensibilitate (alergice) sunt adesea caracterizate de simptome mai severe (de exemplu, dificultăți de respirație, urticarie/prurit generalizat, modificări ale tensiunii arteriale).
- Majoritatea reacțiilor adverse care apar la medicamente sunt reacții ușoare, dar pot apărea reacții mai severe.^{2,3}
 - ▶ Anafilaxia este un tip rar de reacție alergică foarte severă care poate apărea cu agenții de platină și taxani (și cu alții mai rar), poate provoca colaps cardiovascular și poate pune în pericol viața.⁴⁻⁶
 - ▶ Reacțiile medicamentoase pot apărea fie în timpul perfuziei, fie după terminarea perfuziei (și pot apărea chiar și câteva zile mai târziu).
- În tratamentul oncologic ginecologic, medicamentele care provoacă mai frecvent reacții adverse includ carboplatin, cisplatin, docetaxel, doxorubicin lipozomal, oxaliplatin și paclitaxel.¹
 - ▶ Reacțiile adverse asociate cu medicamentele taxane (de exemplu, docetaxel, paclitaxel) și cu agenții bioterapeutici tind să fie legate de perfuzie, adesea atribuite cremoforului din paclitaxel și tind să apară în timpul primelor câteva cicluri de tratament (deși pot fi observate în timpul oricărei perfuzii, indiferent de câte cicluri anterioare au fost administrate).
 - ▶ Reacțiile adverse asociate cu medicamentele cu platină (este vorba despre carboplatin, cisplatin), o adevărată alergie, tind să apară în urma reexpunerii la medicamentul care a provocat reacția sau, mai rar, la finalizarea chimioterapiei inițiale (adică la ciclul 6 din 6 tratamente planificate).³

- Pregătirea pentru o posibilă reacție medicamentoasă
 - ▶ Paciente și familiile acestora trebuie să fie consiliate cu privire la posibilitatea unei reacții medicamentoase și la semnele și simptomele acesteia. Pacientelor trebuie să li se spună să raporteze orice semne și simptome ale unei reacții medicamentoase, în special după ce au părăsit clinica (de exemplu, erupție cutanată întârziată).
 - ▶ Medicii și personalul medical trebuie să fie pregătiți pentru posibilitatea unei reacții medicamentoase de fiecare dată când o pacientă este perfuzată cu un medicament. Trebuie redactate ordine permanente pentru intervenția imediată în cazul în care apare o reacție medicamentoasă severă, iar zona de tratament trebuie să dispună de echipamente medicale adecvate în cazul unei reacții care pune viața în pericol.⁵
 - ▶ Epinefrina (0,3 ml de soluție intramusculară de 1 mg/ml soluție/Epipen) trebuie utilizată pentru orice pacientă care prezintă hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică <90 mm Hg), cu sau fără alte simptome ale unei reacții alergice/de hipersensibilitate în timpul oricărui tratament medicamentos chimioterapic sau la scurt timp după acesta. În cazul unui stop cardio-respirator acut, trebuie urmate procedurile standard de resuscitare (suport cardiovascular avansat de viață [ACLS]).
- Desensibilizarea se referă la un proces prin care pacienta are mai puține șanse de a reacționa ca răspuns la un alergen și poate fi considerată o opțiune pentru pacientele care au avut reacții medicamentoase.^{1,7-10}
- Dacă o pacientă a avut anterior o reacție foarte severă care i-a pus viața în pericol, medicamentul implicat nu trebuie utilizat din nou decât sub îndrumarea unui alergolog sau a unui specialist cu experiență în desensibilizare.

[Continuare pe OV-D, 2 din 7](#)

[Referințe pe OV-D, 3 din 7](#)

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

GESTIONAREA REACȚIILOR MEDICAMENTOASE

Reacții la perfuzii

- Simptomele includ: bufeuri, erupții cutanate, febră, senzație de constricție toracică, modificări ușoare ale tensiunii arteriale, dureri de spate și frisoane.
- Simptomele pot fi de obicei tratate prin scăderea vitezei de perfuzie și se rezolvă rapid după oprirea perfuziei. Cu toate acestea, pacientele care au avut reacții ușoare la carboplatin, cisplatin sau oxaliplatin pot dezvolta reacții mai grave, chiar și atunci când medicamentul cu platină este perfuzat lent; prin urmare, luați în considerare consultarea unui alergolog.¹¹
- Reacțiile la perfuzie sunt mai frecvente cu paclitaxel (27% dintre paciente); cu toate acestea, reacții ușoare pot apărea cu doxorubicina lipozomală.¹¹
- Dacă a apărut anterior o reacție la perfuzie ca răspuns la un taxan:
 - ▶ Pentru reacțiile ușoare la perfuzie (de exemplu, roșeață, erupție cutanată, frisoane), pacientele pot fi reintroduse în tratament cu taxanul dacă:
 - 1) pacienta, medicul și personalul de îngrijire sunt cu toții de acord cu acest plan;
 - 2) pacienta a fost consiliată în mod corespunzător; și
 - 3) echipamentul de urgență este disponibil în zona clinicii.
 - ▶ În mod obișnuit, perfuzia de taxan fi reluată la o rată mult mai lentă, iar rata poate fi crescută încet, după cum este tolerată, conform aprecierii medicului curant.^{7,12} Rețineți că această perfuzie lentă este diferită de desensibilizare.
 - ▶ Numeroase instituții au politici de asistență medicală care stipulează modul în care se reinfuzează medicamentul, dacă pacienta a avut o reacție anterioară la perfuzie.

Reacții alergice (adică adevărate alergii la medicamente)

- Simptomele includ: erupții cutanate, edeme, dificultăți de respirație (bronhospasm), sincopă sau presincopă, dureri toracice, tahicardie, urticarie/prurit, modificări ale tensiunii arteriale, greață, vărsături, frisoane, modificări ale funcției intestinale și, ocazional, senzație de deces iminent.
- Simptomele pot continua să persiste după oprirea perfuziei și/sau după intervențiile terapeutice.
- Reacțiile alergice sunt mai frecvente în cazul medicamentelor pe bază de platină, cum ar fi carboplatinul (16% dintre paciente), cisplatinul și oxaliplatinul.¹² Reacțiile ușoare pot apărea în cazul agenților de platină.¹²
- Pacientele care prezintă un risc mai mare de a dezvolta o reacție de hipersensibilitate (alergică) sunt cele din următoarele medii:
 - ▶ Reintroducerea medicamentului după o perioadă de neexpunere și în urma unor cicluri multiple ale medicamentului în timpul primei expuneri și în timpul expunerilor ulterioare
 - ▶ Administrarea IV a medicamentului mai degrabă decât administrarea orală sau IP
 - ▶ Cele cu alergii la alte medicamente
 - ▶ Cele care au avut anterior o reacție
- Dacă a avut loc anterior o reacție alergică:
 - ▶ Luați în considerare consultarea unui alergolog (sau a unui medic sau oncolog ginecolog calificat) și efectuarea de teste cutanate pentru pacientele care au avut o reacție la platină (de exemplu, reacție de hipersensibilitate la carboplatin).¹²⁻¹⁴
 - ▶ Pacientele care au avut reacții ușoare pot dezvolta reacții mai grave, chiar și atunci când medicamentul cu platină este perfuzat lent.¹²
 - ▶ Pentru reacții mai severe sau care pun viața în pericol – cum ar fi cele care implică modificări ale tensiunii arteriale, dispnee, tahicardie, urticarie generalizată, anafilaxie sau hipoxie – medicamentul implicat nu trebuie utilizat din nou decât sub îndrumarea unui specialist cu experiență în desensibilizare.
 - ▶ Dacă este oportună administrarea din nou a medicamentului, pacientele trebuie desensibilizate înainte de reluarea chimioterapiei, chiar dacă simptomele au dispărut. Pacientele trebuie desensibilizate la fiecare perfuzie, dacă au avut anterior o reacție medicamentoasă.^{1,7-10}

[Referințe pe OV-D, 3 din 7](#)

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacientelor cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



GESTIONAREA REACȚIILOR MEDICAMENTOASE REFERINȚE

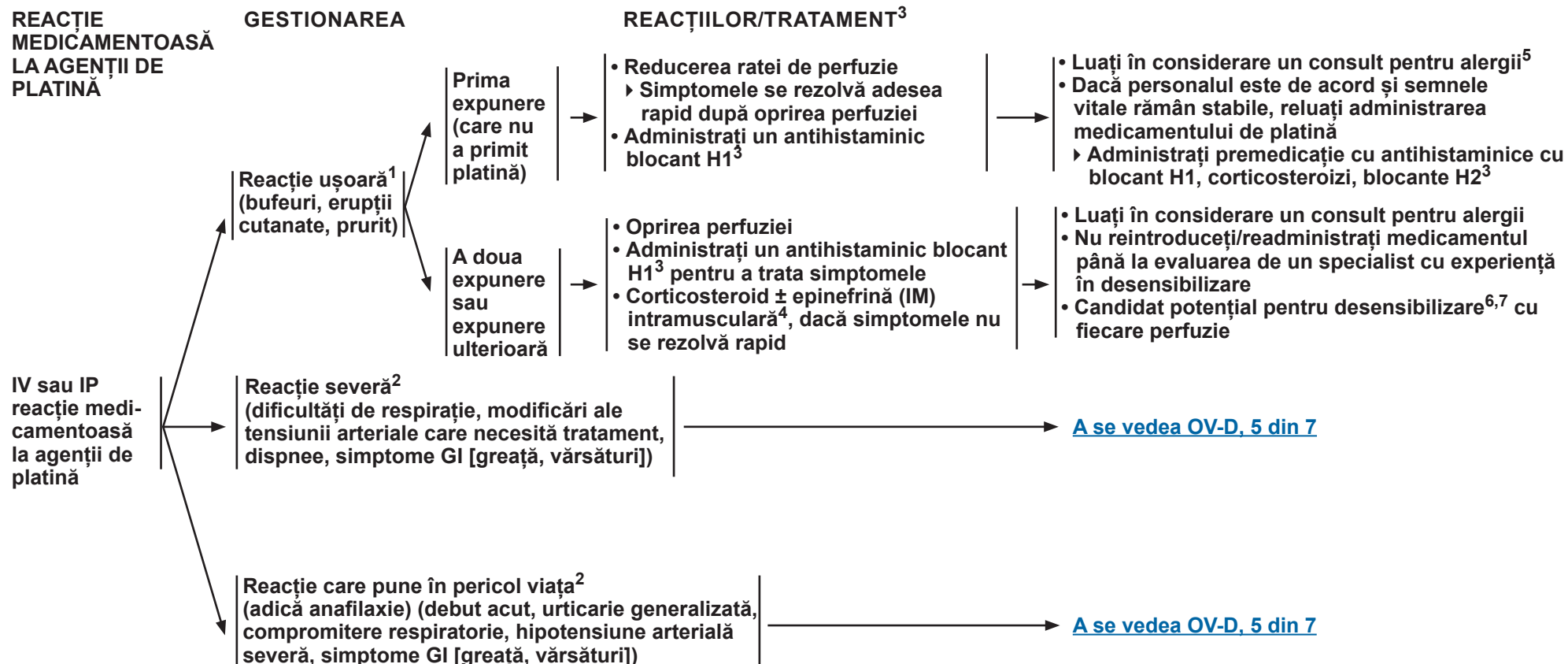
- ¹ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.
- ² Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. Gynecol Oncol 2002;84:378-382.
- ³ Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. J Clin Oncol 1999;17:1141-1145.
- ⁴ Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. Int J Emerg Med 2009;2:3-5.
- ⁵ Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:177-191.
- ⁶ Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Ann Emerg Med 2006;47:373-380.
- ⁷ Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. Gynecol Oncol 2005;99:393-397.
- ⁸ Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: A 6-hour 12 step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. Gynecol Oncol 2004;95:370-376.
- ⁹ Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions. J Cancer Research Clin Oncol 2004;130:25-28.
- ¹⁰ Rose PG, Metz C, Link N. Desensitization with oxaliplatin in patients intolerant of carboplatin desensitization. Int J Gynecol Cancer 2014;24:1603-1606.
- ¹¹ Gabizon AA. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. Cancer Invest 2001;19:424-436.
- ¹² Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist 2007;12:601-609.
- ¹³ Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. J Clin Oncol 2003;21:4611-4614.
- ¹⁴ Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al. Carboplatin skin testing: A skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. J Clin Oncol 2001;19:3126-3129.

[A se vedea Reacție medicamentoasă la agenții de platină pe OV-D, 4 din 7](#)

[A se vedea Reacție medicamentoasă la taxani, doxorubicină lipozomală sau agenți bioterapeutici în OV-D, 6 din 7](#)

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.
Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

GESTIONAREA REACTIILOR MEDICAMENTOASE



A se vedea Reacție medicamentoasă la taxani, doxorubicină lipozomală sau agenți bioterapeutici în OV-D, 6 din 7

¹ Cele mai multe reacții ușoare sunt reacții la perfuzie și mai frecvent sunt cauzate de taxani (de exemplu, docetaxel, paclitaxel), dar pot apărea și cu agenți de platină (de exemplu, carboplatin, cisplatin).

² Cele mai multe reactii severe sunt reactii alergice si sunt cauzate mai frecvent de agentii de platină.

³ Antihistaminice blocante H1 (de ex., difenhidramină, hidroxizină); **blocante H2** (de ex., cimetidină, famotidină); **corticosteroizi** (de ex., metilprednisolon, hidroclortizon, dexametazonă).

⁴ În cazul unui stop cardiopulmonar acut, trebuie urmate procedurile standard de resuscitare (ACLS).

⁵ Reacțiile ușoare pot evolua spre reacții severe prin reexpunere. Un consult pentru alergii poate oferi teste cutanate și poate evalua sensibilizarea și riscul de reacții ulterioare, mai severe.

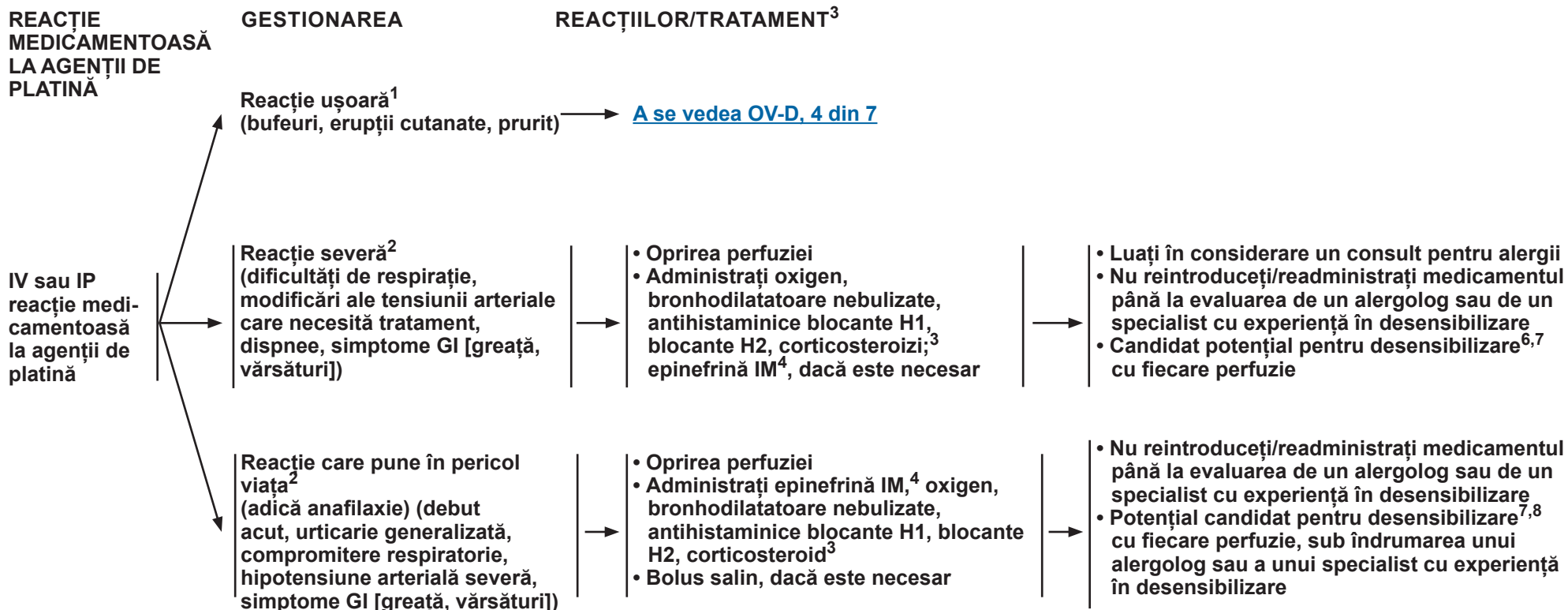
⁶ Este preferabilă trimiterea la un centru academic cu expertiză în desensibilizare.

Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-580.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

GESTIONAREA REACȚIILOR MEDICAMENTOASE



[A se vedea Reacție medicamentoasă la taxani, doxorubicină
lipozomală sau agenți bioterapeuți în OV-D, 6 din 7](#)

¹ Cele mai multe reacții ușoare sunt reacții la perfuzie și mai frecvent sunt cauzate de taxani (de exemplu, docetaxel, paclitaxel), dar pot apărea și cu agenți de platină (de exemplu, carboplatin, cisplatin).

² Cele mai multe reacții severe sunt reacții alergice și sunt cauzate mai frecvent de agenții de platină.

³ [Antihistaminice blocante H1](#) (de ex., difenhidramină, hidroxizină); [blocante H2](#) (de ex., cimetidină, famotidină); [corticosteroizi](#) (de ex., metilprednisolon, hidroclorizon, dexametazonă).

⁴ În cazul unui stop cardiopulmonar acut, trebuie urmate procedurile standard de resuscitare (ACLS).

⁶ Este preferabilă trimiterea la un centru academic cu expertiză în desensibilizare.

⁷ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

⁸ Atât pentru taxani, cât și pentru analogii de platină, este de preferat ca orice persoană cu o reacție care pune în pericol viața să fie evaluată și trimisă la un centru academic, dacă medicamentul este în continuare considerat de primă linie.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

GESTIONAREA REACȚIILOR MEDICAMENTOASE

REAȚIE MEDICAMENTOASĂ LA TAXANI, DOXORUBICINĂ LIPOZOMALĂ SAU AGENȚI BIOTERAPEUTICI

GESTIONAREA

REAȚIILOR/TRATAMENT³

IV sau IP
reacție medi-
camentoasă
la taxani,
doxorubicină
lipozomală
sau agenți
bioterapeutici

Reacție ușoară¹
(bufeuri, erupții cutanate,
prurit, durere în piept/
abdomen/pelvis/spate)

- Oprirea perfuziei
▶ Simptomele se rezolvă
adesea rapid după oprirea
perfuziei
- Administrați un
antihistaminic blocant H1³
pentru a trata simptomele

- Dacă personalul este de
acord și semnele vitale
rămân stabile, reaplicați
medicamentul la o viteză
de perfuzie mai mică⁹
- ▶ Administrați premedicație
cu antihistaminice
cu blocant H1,
corticosteroizi, blocante
H2³

- În cazul unei reacții
ușoare repetate,
nu faceți o nouă
provocare/nu
administrați din nou
- Candidat
potențial pentru
desensibilizare^{7,9} cu
fiecare perfuzie

Reacție severă²
(dificultăți de respirație, modificări ale tensiunii arteriale
care necesită tratament, dispnee, simptome GI [greață,
vărsături], durere în piept/abdomen/pelvis/spate, senzație
de deces iminent/anxietate/ceva în neregulă)

[A se vedea OV-D, 7 din 7](#)

Reacție care pune în pericol viața² (adică anafilaxie)
(debut acut, urticarie generalizată, compromitere respiratorie,
hipotensiune arterială severă, simptome GI [greață, vărsături],
durere în piept/abdomen/pelvis/spate,
senzație de deces iminent/anxietate/ceva nu este în regulă)

[A se vedea OV-D, 7 din 7](#)

[A se vedea Reacție medicamentoasă la agenții de platină pe OV-D, 4 din 7](#)

¹ Cele mai multe reacții ușoare sunt reacții la perfuzie și mai frecvent sunt cauzate de taxani (de exemplu, docetaxel, paclitaxel), dar pot apărea și cu agenți de platină (de exemplu, carboplatin, cisplatin).

² Cele mai multe reacții severe sunt reacții alergice și sunt cauzate mai frecvent de agenții de platină.

³ Antihistaminice blocante H1 (de ex., difenhidramină, hidroxizină); blocante H2 (de ex., cimetidină, famotidină); corticosteroizi (de ex., metilprednisolon, hidroclorizon, dexametazonă)

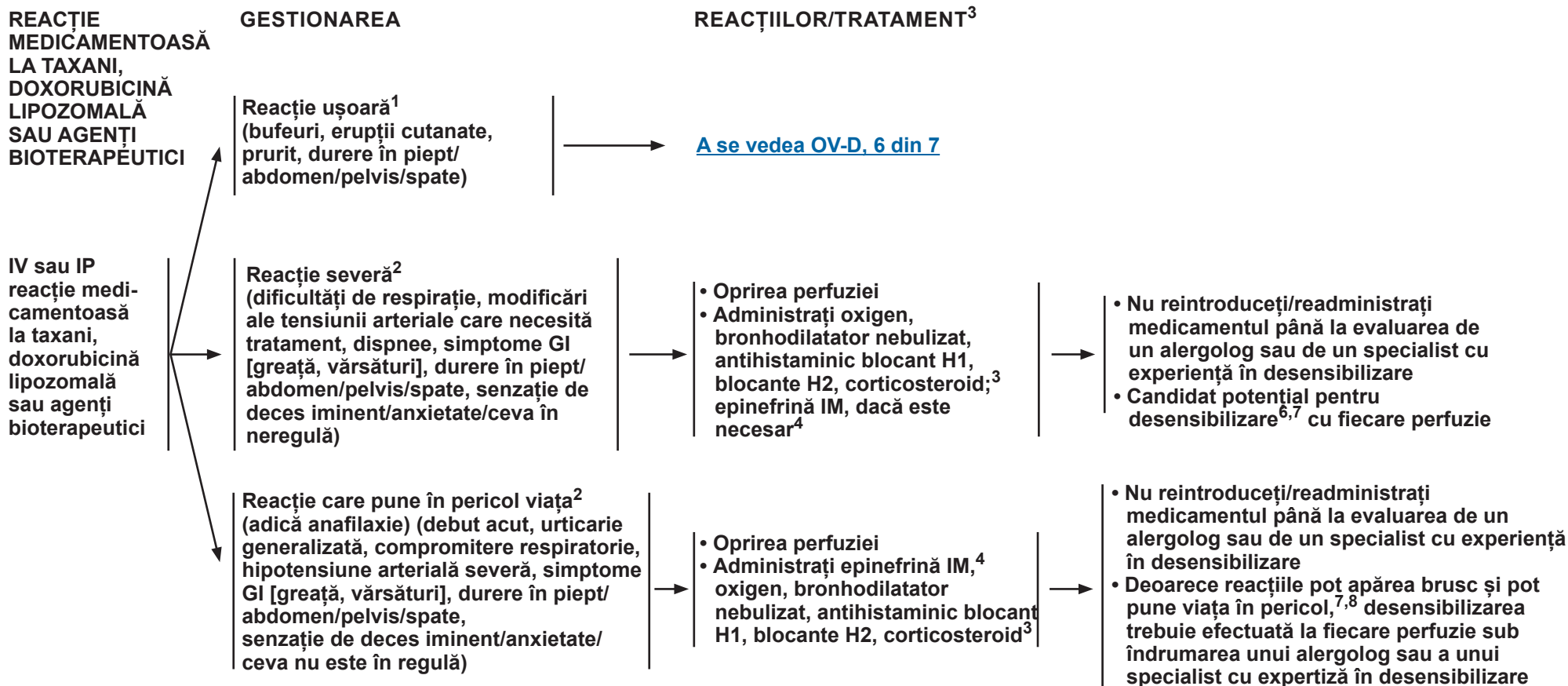
⁷ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

⁹ Luați în considerare trecerea la paclitaxel (legat de albumină) din cauza unei necesități medicale (adică reacție de hipersensibilitate) sau luați în considerare trecerea la docetaxel; cu toate acestea, nu există nicio dată care să susțină trecerea la taxani. Au apărut reacții încrucișate care au pus în pericol viața. Unele reacții la paclitaxel pot apărea din cauza diluantului.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

GESTIONAREA REACȚIILOR MEDICAMENTOASE



[A se vedea Reacție medicamentoasă la agenții de platină pe OV-D, 4 din 7](#)

¹ Cele mai multe reacții ușoare sunt reacții la perfuzie și mai frecvent sunt cauzate de taxani (de exemplu, docetaxel, paclitaxel), dar pot apărea și cu agenți de platină (de exemplu, carboplatin, cisplatin).

² Cele mai multe reacții severe sunt reacții alergice și sunt cauzate mai frecvent de agenții de platină.

³ Antihistaminice blocante H1 (de ex., difenhidramină, hidroxizină); blocante H2 (de ex., cimetidină, famotidină); corticosteroizi (de ex., metilprednisolon, hidroclorizon, dexametazonă).

⁴ În cazul unui stop cardiopulmonar acut, trebuie urmate procedurile standard de resuscitare (ACLS).

⁶ Este preferabilă trimiterea la un centru academic cu expertiză în desensibilizare.

⁷ Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580.

⁸ Atât pentru taxani, cât și pentru analogii de platină, este de preferat ca orice persoană cu o reacție care pune în pericol viața să fie evaluată și trimisă la un centru academic, dacă medicamentul este în continuare considerat de primă linie.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/Cancer peritoneal primar

CU CLASIFICARE HISTOLOGICĂ^{1,2}

<u>Tumori seroase</u> <ul style="list-style-type: none">• Cistadenom seros• Adenofibrom seros• Papilom seros de suprafață• Tumoră seroasă la limită/tumoră seroasă proliferativă atipică• Tumoare seroasă la limită – variantă micropapilară/carcinom seros neinvaziv, de grad scăzut• Seros de grad scăzut• Seros de grad ridicat	Benign Benign Benign La limită Carcinom in situ/ neoplazie intraepitelială de gradul III Malign Malign
<u>Tumori mucinoase</u> <ul style="list-style-type: none">• Cistadenom mucinos• Adenofibrom mucinos• Tumoră mucinoasă la limită/tumoră mucinoasă proliferativă atipică• Carcinom mucinos	Benign Benign La limită Malign
<u>Tumori endometrioide</u> <ul style="list-style-type: none">• Chist endometriotic• Cistadenom endometriotic• Adenofibrom endometriotic• Tumoare endometrioidă la limită/tumoră endometrioidă proliferativă atipică• Carcinom endometrioid	Benign Benign Benign La limită Malign
<u>Tumori cu celule clare</u> <ul style="list-style-type: none">• Cistadenom cu celule clare• Adenofibrom cu celule clare• Tumoră la limită cu celule clare/tumoră proliferativă atipică, cu celule clare• Carcinom cu celule clare	Benign Benign La limită Malign

<u>Tumori Brenner</u> <ul style="list-style-type: none">• Tumoră Brenner• Tumoare Brenner la limită/tumoră Brenner proliferativă atipică• Tumora Brenner malignă	Benign La limită Malign
<u>Tumori seromucinoase</u> <ul style="list-style-type: none">• Cistadenom seromucinos• Adenofibrom seromucinos• Tumoră seromucinoasă la limită/tumoră seromucinoasă proliferativă atipică• Carcinom seromucinos	Benign Benign La limită Malign
Carcinom nediferențiat	Malign
<u>Tumori mezenchimale</u> <ul style="list-style-type: none">• Sarcom stromal endometrioid de grad scăzut• Sarcom stromal endometrioid de grad ridicat	Malign Malign
<u>Tumori mixte epiteliale și mezenchimale</u> <ul style="list-style-type: none">• Adenosarcom• Carcinosarcom	Malign Malign

¹ Reprodus cu permisiunea autorilor Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. IARC, Lyon, 2014.

² La limită = Comportament nespecificat, la limită sau incert.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

CU CLASIFICARE HISTOLOGICĂ^{1,2}

Tumori stromale ale cordonului sexual: Tumori stromale pure <ul style="list-style-type: none"> Fibrom Fibrom celular Tecom Teocom luteinizat asociat cu peritonită sclerozantă Fibrosarcom Tumoră stromală sclerozantă Tumoră stromală cu inel Signet Tumoră stromală microchistică Tumoră cu celule Leydig Tumoră cu celule steroide Tumoră cu celule steroide, malignă 	Benign La limită Benign Benign Malign Benign Benign Benign Benign Benign Malign
Tumori stromale ale cordonului sexual: Tumori cordonului sexual pur <ul style="list-style-type: none"> Tumoră cu celule granuloase adulte Tumoră juvenilă cu celule granuloase Tumoră cu celule Sertoli Tumora cordonului sexual cu tubuli inelari 	Malign La limită La limită La limită
Tumori stromale mixte ale cordonului sexual <ul style="list-style-type: none"> Tumori cu celule Sertoli-Leydig <ul style="list-style-type: none"> Bine diferențiate Moderat diferențiate <ul style="list-style-type: none"> Cu elemente heterologe Slab diferențiate <ul style="list-style-type: none"> Cu elemente heterologe Retiforme <ul style="list-style-type: none"> Cu elemente heterologe Tumori stromale ale cordonului sexual, NOS 	Benign La limită La limită Malign Malign La limită La limită La limită La limită
Tumori cu celule germinale <ul style="list-style-type: none"> Disgerminom Tumora sacului vitelin Carcinom embrionar Coriocarcinom nongestațional Teratom matur Teratom imatur Tumoră mixtă cu celule germinale 	Malign Malign Malign Malign Benign Malign Malign
Teratom monoderm și tumori de tip somatic din chistul dermoid <ul style="list-style-type: none"> Struma ovarii, benignă Struma ovarii, malignă Carcinoid <ul style="list-style-type: none"> Carcinoid strumal Carcinoid mucinos Tumori de tip neuroectodermal Tumori sebacee <ul style="list-style-type: none"> Adenom sebaceu Carcinom sebaceu Alte teratoame monodermice rare Carcinoame <ul style="list-style-type: none"> Carcinom cu celule scuamoase Altele 	Benign Malign Malign La limită Malign Benign Malign Malign
Tumori cu celule germinale-stromale ale cordonului sexual <ul style="list-style-type: none"> Gonadoblastom, inclusiv gonadoblastom cu tumoră germinală malignă Tumoră mixtă cu celule germinale-stromală a cordonului sexual, neclasificată 	La limită La limită
Tumori diverse <ul style="list-style-type: none"> Adenom de rete ovarii Adenocarcinom de rete ovarii Tumoră Wolffiană Carcinom cu celule mici, tip hipercalcemie Carcinom cu celule mici, tip pulmonar Tumoră Wilms Paragangliom Neoplasm pseudopapilar solid 	Benign Malign La limită Malign Malign La limită La limită
Tumori mezoteliale <ul style="list-style-type: none"> Tumoră adenomatoidă Mezoteliom 	Benign Malign
Tumori ale țesuturilor moi <ul style="list-style-type: none"> Mixom Altele 	Benign
Leziuni asemănătoare tumorilor <ul style="list-style-type: none"> Chist folicular Chist de corp galben Chist de folicul luteinizat solitar de mari dimensiuni Hiperreacție luteinală Luteom de sarcină Hiperplazie stromală Hipertecoză stromală Fibromatoză Edem masiv Hiperplazia cu celule Leydig Altele 	
Tumori limfoide și mieloide <ul style="list-style-type: none"> Limfoame Plasmacitoame Neoplazii mieloide 	Malign

¹ Reprodus cu permisiunea autorilor Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. IARC, Lyon, 2014.

² La limită = Comportament nespecificat, la limită sau incert

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.
Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/Cancer peritoneal primar

Stadializare

Tabelul 1

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM and FIGO Staging System for Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer (ed. a 8-a, 2017)

Primary Tumor (T)

TNM	FIGO		TNM	FIGO	
TX		Tumora primară nu poate fi evaluată	T2	II	Tumora implică unul sau ambele ovare sau una sau ambele trompe uterine cu extensie pelviană sub marginea pelviană sau cancer peritoneal primar
T0		Nu există evidențe ale tumorii primare			
T1	I	Tumora limitată la ovare (unul sau ambele) sau la trompa(ele) uterine	T2a	IIA	Extensie și/sau implanturi la nivelul uterului și/sau al trompelor uterine și/sau al ovarelor
T1a	IA	Tumora limitată la un ovar (capsulă intactă) sau la o trompă uterină, fără tumoră pe suprafața ovarelor sau a trompelor uterine; fără celule maligne în ascite sau în spălăturile peritoneale	T2b	IIB	Extensie și/sau implanturi pe alte țesuturi pelviene
T1b	IB	Tumora limitată la ambele ovare; (capsule intacte) sau la trompele uterine; nicio tumoră pe suprafața ovarelor sau a trompelor uterine; nicio celulă malignă în ascită sau în spălăturile peritoneale	T3	III	Tumora implică unul sau ambele ovare sau una sau ambele trompe uterine sau cancer peritoneal primar, cu metastaze peritoneale confirmate la microscop în afara pelvisului și/sau cu metastaze la ganglionii limfatici retroperitoneali (pelvieni și/sau para-aortici)
T1c	IC	Tumora limitată la unul sau la ambele ovare sau la una sau la ambele trompe uterine, cu oricare dintre următoarele:	T3a	IIIA2	Implicare peritoneală microscopică extrapelviană (deasupra marginii pelviene), cu sau fără ganglioni limfatici retroperitoneali pozitivi
T1c1	IC1	Deversare chirurgicală	T3b	IIIB	Metastaze peritoneale macroscopice dincolo de pelvis 2 cm sau mai puțin în cea mai mare dimensiune, cu sau fără metastaze la ganglionii limfatici retroperitoneali
T1c2	IC2	Capsulă ruptă înainte de intervenția chirurgicală sau tumoră pe suprafața ovarelor sau a trompelor uterine	T3c	IIIC	Metastaze peritoneale macroscopice dincolo de pelvis, cu o dimensiune mai mare de 2 cm, cu sau fără metastaze la ganglionii limfatici retroperitoneali (include extinderea tumorii la capsula ficatului și a splinei, fără implicarea parenchimatoasă a niciunui organ)
T1c3	IC3	Celule maligne în ascită sau în spălăturile peritoneale			

Utilizat cu permisiunea American College of Surgeons, Chicago, Illinois. Sursa originală pentru această informație este AJCC Cancer Staging Manual, ediția a opta (2017) publicată de Springer International Publishing.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

[Continuare](#)



Stadializare

Tabelul 1 (continuare)

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM and FIGO Staging System for Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer (ed. a 8-a, 2017)

Ganglioni limfatici regionali (N)

TNM	FIGO	
NX		Ganglionii limfatici regionali nu pot fi examinați
N0		Nu există metastaze ale ganglionilor limfatici regionali
N0(i+)		Celule tumorale izolate în ganglionul (ganglionii) limfatic(i) regional(i), cu o dimensiune de cel mult 0,2 mm
N1	IIIA1	Numai ganglioni limfatici retroperitoneali pozitivi (confirmați histologic)
N1a	IIIAIi	Metastaze de până la 10 mm, inclusiv, în cea mai mare dimensiune
N1b	IIIAIii	Metastaze mai mari de 10 mm în cea mai mare dimensiune

Metastază distantă (M)

TNM	FIGO	
M0		Nicio metastază distantă
M1	IV	Metastaze la distanță, inclusiv efuziune pleurală cu citologie pozitivă; metastaze la nivelul parenchimului hepatic sau splenic; metastaze la nivelul organelor extra-abdominale (inclusiv ganglioni limfatici inghinali și ganglioni limfatici din afara cavității abdominale); și afectarea transmurală a intestinului
M1a	IVA	Efuziune pleurală cu citologie pozitivă
M1b	IVB	Metastaze parenchimatoase ale ficatului sau ale splinei; metastaze la organe extraabdominale (inclusiv ganglioni limfatici inghinali și ganglioni limfatici din afara cavității abdominale); afectarea transmurală a intestinului

Utilizat cu permisiunea American College of Surgeons, Chicago, Illinois. Sursa originală pentru această informație este AJCC Cancer Staging Manual, ediția a opta (2017) publicată de Springer International Publishing.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.

[Continuare](#)



Cancerul ovarian/Cancerul trompelor uterine/Cancer peritoneal primar

Stadializare

Tabelul 2. Grupe de prognostic AJCC

TNM and FIGO Staging System for Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer (ed. a 8-a, 2017)

	T	N	M
Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul IA	T1a	N0	M0
Stadiul IB	T1b	N0	M0
Stadiul IC	T1c	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul IIA	T2a	N0	M0
Stadiul IIB	T2b	N0	M0
Stadializare IIIA1	T1/T2	N1	M0
Stadializare IIIA2	T3a	NX/N0/N1	M0
Stadiul IIIB	T3b	NX/N0/N1	M0
Stadiul IIIC	T3c	NX/N0/N1	M0
Stadiul IV	Any T	Any N	M1
Stadiul IVA	Any T	Any N	M1a
Stadiul IVB	Any T	Any N	M1b

Utilizat cu permisiunea American College of Surgeons, Chicago, Illinois. Sursa originală pentru această informație este AJCC Cancer Staging Manual, ediția a opta (2017) publicată de Springer International Publishing.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.
Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



ABREVIERI

ACLS	suport cardiovascular avansat de viață	MSI	instabilitate microsatelit
AUC	aria de sub curbă	MSI-H	instabilitate microsatelit-mare
BSO	salpingo-ooforectomie bilaterală	PARPi	Inhibitor PARP
CBC	hemoleucograma completă	PET	tomografie cu emisie de pozitroni
CEA	antigen carcinoembrionar	PR	răspuns parțial
CR	răspuns complet	REI	endocrinologie reproductivă și infertilitate
dMMR	deficit de reparare a neconcordanței	RRSO	salpingo-ooforectomie de reducere a riscului
FNA	aspirație cu ac fin	RT	radioterapie
GI	gastro-intestinal	SEE-FIM	secționare și examinarea extensivă a capătului fimbriat
HCT	transplant de celule hematopoietice	STIC	carcinom intraepitelial tubar seros
HIPEC	chimioterapie intraperitoneală hipertermică	TMB	sarcina mutațională a tumorii
HR	recombinare omoloagă	TMB-H	sarcina mutațională a tumorii-ridicată
HRD	deficiența de recombinare omoloagă	USO	salpingo-ooforectomie unilaterală
IDS	chirurgie de reducere a intervalului		
IM	intramuscular		
IP	intraperitoneală		
LCOC	cancere ovariene mai puțin frecvente		
LDH	lactat dehidrogenază		
LFT	testul funcției hepatice		
LMP	potențial malign scăzut		
MMMT	tumoră mülleriană mixtă malignă		
MMR	repararea neuniformității		

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



Categoriile de evidențe și consens NCCN	
Categoria 1	Pe baza evidențelor cu nivel ridicat de certitudine, există un consens uniform al NCCN că intervenția este adecvată.
Categorie 2A	Pe baza evidențelor cu nivel redus de certitudine, există un consens uniform al NCCN că intervenția este adecvată.
Categoria 2B	Pe baza evidențelor cu nivel redus de certitudine, există un consens al NCCN că intervenția este adecvată.
Categoria 3	Pe baza evidențelor cu orice nivel de certitudine, există un dezacord major al NCCN privind caracterul adecvat al intervenției.

Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.

Categoriile de preferință NCCN	
Intervenția preferabilă	Intervenții care se bazează pe eficacitate, siguranță și evidențe superioare; și, atunci când este cazul, pe accesibilitate.
Alte intervenții recomandate	Alte intervenții care pot fi mai puțin eficiente, mai toxice sau bazate pe date mai puțin certe; sau semnificativ mai puțin accesibile pentru rezultate similare.
Utile în anumite circumstanțe	Alte intervenții care pot fi utilizate pentru populații selectate de pacienți (definite cu recomandare).

Toate recomandările sunt considerate adecvate.

Notă: Toate recomandările fac parte din categoria 2A, cu excepția cazului în care se indică altceva.
Studiile clinice: NCCN consideră că cea mai bună gestionare a pacienților cu cancer are loc în cadrul unui studiu clinic. Participarea în cadrul studiilor clinice este încurajată în mod particular.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Discuție Cuprins

Prezenta discuție este legată de NCCN Guidelines pentru cancerul ovarian. Următoarele pagini au fost actualizate pe 25 iulie 2022: MS-2, MS-17, MS-35, MS-36, MS-92, MS-93, MS-94. Celelalte secțiuni până la MS-82 au fost actualizate ultima dată pe 12 ianuarie 2021. Restul textului (*Recomandări de urmărire* și secțiunile ulterioare) a fost actualizat ultima dată pe 11 noiembrie 2017. Dozarea topotecanului pe MS-28 a fost modificată pe 17 august 2021.

Cuprins	MS-1
Prezentare generală	MS-2
Criterii de căutare în literatură și Metodologia de actualizare a ghidurilor	MS-3
Factori de risc pentru cancerul ovarian	MS-3
Factori de risc legați de reproducere	MS-3
Obezitatea, fumatul și stilul de viață și factorii de risc din mediul înconjurător	MS-3
Antecedentele familiale și factorii de risc genetici	MS-4
Chirurgia de reducere a riscului pentru pacientele cu risc ridicat ...	MS-4
Carcinom intraepitelial tubar seros (STIC)	MS-4
Screening	MS-4
Simptomele cancerului ovarian	MS-4
Screeningul cu ultrasunete și/sau cu CA-125 seric	MS-5
Screening cu ajutorul altor teste de biomarkere	MS-6
Protocol de-salpingo Ooforectomie (RRSO) cu reducerea riscului	MS-6
Studiu de diagnostic recomandat	MS-8
Paciente care se prezintă cu simptome/semne clinice	MS-8
Studiul de diagnostic pentru pacientele trimise cu diagnosticare prin intervenție chirurgicală anterioară	MS-13
Diagnostic, patologie și stadializare	MS-14
Subtipuri histologice	MS-15
Stadializare	MS-16
Testare moleculară	MS-17
Tratament primar	MS-18
Chirurgie primară	MS-18
Tratament primar pentru pacientele trimise cu diagnostic prin intervenție chirurgicală anterioară	MS-24
Gestionarea după chirurgia primară	MS-24
Chimioterapia neoadjuvantă	MS-48

Intervenție chirurgicală de micșorare a intervalului după chimioterapia neoadjuvantă a cancerului ovarian epitelial invaziv	MS-60
Monitorizarea răspunsului la terapia sistemică adjuvantă	MS-65
Opțiuni după chimioterapia de primă linie	MS-65
Reacții medicamentoase	MS-82
Radioterapie	MS-82
Recomandări de urmărire	MS-82
Gestionarea unui nivel de CA-125 în creștere	MS-83
Boală recurentă	MS-83
Modalități de recidivă acceptabile	MS-84
Cancere ovariene mai puțin frecvente	MS-89
Studiu de diagnostic recomandat	MS-89
Chirurgie	MS-90
Carcinom cu celule clare	MS-90
Carcinoame mucinoase	MS-91
Carcinom seros de grad scăzut	MS-93
Carcinomul epitelial endometrial	MS-95
Tumori maligne cu celule germinale	MS-96
Tumori stromale maligne ale cordonului sexual	MS-98
Carcinosarcoame (tumori Mülleriene maligne mixte)	MS-99
Tumori epiteliale la limită (potențial malign scăzut)	MS-99
Rezumat	MS-101
Lecturi recomandate	MS-103
Referințe	MS-105



Prezentare generală

Neoplasmale ovariene constau din mai multe entități histopatologice, cancerul ovarian epitelial reprezentând majoritatea neoplasmelor ovariene maligne (aproximativ 90%).¹⁻⁴ Cancerul ovarian epitelial este principala cauză de deces din cauza cancerului ginecologic în Statele Unite și este a cincea cea mai frecventă cauză de mortalitate prin cancer la femei din această țară.⁵ În anul 2022, se estimează că în Statele Unite vor apărea 19.880 de diagnostice noi și 12.810 decese din cauza acestei malignități.⁵ Supraviețuirea la cinci ani este de aproximativ 49%, deși supraviețuirea este mai mare pentru anumite pacienți cu boală în stadiu incipient și pentru anumite subtipuri histologice.⁵⁻⁸ Aproximativ jumătate dintre pacienți se prezintă cu boala în stadiu avansat; cu toate acestea, anumite subtipuri mai puțin frecvente, cum ar fi cancerul cu celule clare și cancerul endometrioid, sunt mai susceptibile de a fi diagnosticate în stadii mai precoce.^{5-7,9}

Aceste NCCN Guidelines pentru cancerul ovarian discută despre cancerale care își au originea în ovar, în trompa uterină sau în peritoneu și includ recomandări pentru subtipurile epiteliale, inclusiv tumorile seroase, endometrioide, carcinosarcomul (tumori mülleriene mixte maligne [MMMT] ale ovarului), tumorile cu celule clare, mucinoase și tumorile epiteliale la limită (cunoscute și sub numele de tumori cu potențial malign scăzut [LMP]). Recomandările se bazează în principal pe date de la pacienții cu cele mai frecvente subtipuri – carcinom seros de grad ridicat și carcinom endometrioid de gradele 2 și 3. De asemenea, în ghid sunt incluse recomandări pentru cancerale ovariene mai puțin frecvente (LCOC), mai exact carcinosarcomul, carcinomul cu celule clare, carcinomul mucinos, carcinomul seros de grad scăzut, carcinomul endometrioid de gradul 1, tumorile epiteliale la limită și subtipurile neepiteliale, inclusiv tumorile stromale maligne ale cordonului sexual și tumorile cu celule germinale.

Prin definiție, NCCN Guidelines nu pot încorpora toate variațiile clinice posibile și nu sunt menite să înlocuiască buna judecată clinică sau individualizarea tratamentelor. Excepțiile de la această regulă au fost discutate între membrii comitetului în timpul procesului de elaborare a acestor ghiduri. O regulă de 5% (omiterea scenariilor clinice care cuprind mai puțin de 5% din toate cazurile) a fost utilizată pentru a elimina din aceste ghiduri incidentele sau afecțiunile clinice neobișnuite.

Criterii de căutare în literatură și Metodologia de actualizare a ghidurilor

Înainte de actualizarea acestei versiuni a NCCN Guidelines pentru cancerul ovarian, a fost realizată o căutare electronică în baza de date PubMed pentru a obține literatura cheie de specialitate în cancerul ovarian publicată de la publicarea anterioară a Ghidului, folosind următorii termeni de căutare: ((ovarian SAU de trompă uterină SAU (primar și peritoneal) SAU ovar OR (stromale ale cordonului sexual) sau mullerian) ȘI (carcinom SAU cancer SAU malignitate SAU malignități SAU leziune SAU tumoră)). Baza de date PubMed a fost selectată deoarece reprezintă în continuare cea mai utilizată resursă pentru literatura medicală și indexează literatura biomedicală revizuită de colegi.¹⁰ Rezultatele căutării au fost restrânse prin selectarea studiilor umane publicate în limba engleză. Articolele au fost, de asemenea, excluse dacă: 1) implicau agenți de investigare care nu au primit încă aprobarea FDA; 2) nu se refereau la localizarea bolii; 3) erau protocoale de studii clinice; sau 4) erau analize care nu erau analize sistematice. Rezultatele căutării au fost restrânse și mai mult prin selectarea publicațiilor care raportau date clinice, a meta-analizelor și a analizelor sistematice ale studiilor clinice, precum și a ghidurilor de tratament elaborate de alte organizații.

Relevanța potențială a rezultatelor căutării în PubMed a fost examinată de cercetătorul oncolog și de președintele comitetului, iar o listă de articole selectate a fost trimisă comitetului pentru a fi analizată și discutată în cadrul reuniunii acestuia. De asemenea, comitetul a analizat și a discutat materialele publicate la care se face referire în comentariile de evaluare instituțională sau care au fost furnizate cu solicitările de trimitere. Datele din articolele cheie din PubMed, precum și articolele din surse suplimentare considerate relevante pentru aceste Ghiduri și discutate de comitet au fost incluse în această versiune a secțiunii Discuție (de exemplu, publicații electronice înainte ediției tipărite, rezumate de reuniuni). Recomandările pentru care nu există dovezi cu un nivel ridicat

de certitudine sunt bazate pe analiza de comitet a dovezilor cu un nivel redus de certitudine și pe opinia experților. Detaliile complete legate de elaborarea și actualizarea NCCN Guidelines se află la www.NCCN.org.

Factori de risc pentru cancerul ovarian

Factori de risc legați de reproducere

Studiile epidemiologice au identificat factori de risc în etiologia cancerului ovarian.^{4,11,12} Un risc de cancer cu 30% până la 60% mai mic este asociat cu 1 sau mai multe sarcini/nașteri, cu utilizarea de contraceptive orale și/sau cu alăptarea.^{11,13-26} În schimb, nuliparitatea oferă un risc crescut de cancer ovarian. Datele sugerează că terapia hormonală postmenopauză și boala inflamatorie pelviană pot crește riscul de cancer ovarian,^{11,27-37} deși rezultatele variază de la un studiu la altul.³⁸⁻⁴¹ Riscul de tumori epiteliale ovariene la limită (cunoscute și sub denumirea de tumori LMP) poate fi crescut după stimularea ovariană pentru fertilizarea in vitro.^{32,42-46}

Obezitatea, fumatul și stilul de viață și factorii de risc din mediul înconjurător

Studiile care au evaluat obezitatea ca factor de risc pentru cancerul ovarian au dat rezultate inconsecvente,⁴⁷ ceea ce se poate datora asocierilor dintre obezitate și alți factori de risc pentru cancerul ovarian (de exemplu, paritatea, utilizarea contraceptivelor orale, starea de menopauză).^{23,48,49} Riscul asociat cu obezitatea poate diferi între subtipurile de cancer ovarian și depinde de momentul și de motivul creșterii în greutate.^{39,48-50} Fumatul este asociat cu un risc crescut de carcinoame mucinoase, dar cu un risc scăzut de carcinoame cu celule clare.^{11,51-55} Au fost investigați factorii de mediu, cum ar fi talcul,⁵⁶⁻⁶⁶ dar până în prezent nu au fost asociați în mod concludent cu dezvoltarea acestui neoplasm.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Antecedentele familiale și factorii de risc genetici

Antecedentele din familie (în primul rând pacientele care au două sau mai multe rude de gradul întâi cu cancer ovarian) – inclusiv legătura cu genotipurile *BRCA1* și *BRCA2* (sindromul ereditar de cancer mamar și ovarian [HBOC]) sau familiile afectate de sindromul Lynch (sindromul de cancer colorectal ereditar nepolipozant [HNPCC]) – este asociat cu un risc crescut de cancer ovarian, în special cu boala cu debut precoce.^{11,67-88} În plus față de mutațiile în *BRCA1/2* și de genele asociate cu sindromul Lynch (de exemplu, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*),^{74,86,87,89-92} mutațiile liniei de germeni într-o varietate de alte gene au fost asociate cu un risc crescut de cancer ovarian (de exemplu, *ATM*, *BRIP1*, *NBN*, *PALB2*, *STK11*, *RAD51C*, *RAD51D*).^{73,74,89,92-105} Pacientele cu mutații în *BRCA1/2* reprezintă doar aproximativ 15% (interval, 7%–21%) dintre cele care au cancer ovarian.^{73,89,95,106-114} Studiile care au testat grupuri mari de gene au constatat că între 3% și 8% dintre pacientele cu cancer ovarian sunt purtătoare de mutații în alte gene decât *BRCA1* și *BRCA2* cunoscute ca fiind asociate cu susceptibilitatea de cancer ovarian.^{73,74,95,108,112,113}

Chirurgia de reducere a riscului pentru pacientele cu risc ridicat

La cele cu risc ridicat (cu mutații *BRCA1* sau *BRCA2*), salpingo-ooforectomia bilaterală (BSO) de reducere a riscului este asociată cu un risc redus de cancer de sân, ovarian, de trompe uterine și peritoneal primar.¹¹⁵⁻¹¹⁹ Studiile prospective au arătat că în rândul pacientelor cu risc ridicat din cauza mutațiilor *BRCA1* sau *BRCA2*, cancerul ascuns ovarian, al trompelor uterine sau peritoneal primar este descoperit la până la 5% dintre pacientele supuse salpingo-ooforectomiei de reducere a riscului (RRSO),^{118,120-125} ceea ce permite diagnosticarea acestora într-un stadiu mai timpuriu și posibil mai ușor de tratat. Cu toate acestea, există un risc rezidual de cancer peritoneal primar după BSO de reducere a riscului la aceste persoane cu risc ridicat de cancer ovarian.^{118,121,123,126,127} ¹²⁸ Considerațiile suplimentare și procedurile recomandate pentru chirurgia de reducere a riscului sunt descrise în

secțiunea *Protocol de salpingo-ovarectomie de reducere a riscului (RRSO)* de mai jos.

Carcinom intraepitelial tubar seros (STIC)

În prezent, este general acceptat faptul că trompele uterine sunt la originea a numeroase cancere seroase ovariene și peritoneale primare și că un precursor al majorității cancerelor seroase ovariene sau peritoneale de grad ridicat este carcinomul intraepitelial seros al trompelor uterine (cunoscut și sub numele de carcinom intraepitelial tubar seros [STIC]).^{1,127,129-139} Se recomandă o trimitere la un oncolog ginecolog/centru oncologic complet, pentru gestionarea STIC ascuns. În prezent, opțiunile de gestionare constau din: 1) numai observare, cu sau fără testarea CA-125, atunci când nu se observă nicio dovadă de cancer invaziv; și 2) stadializare chirurgicală cu observare sau chimioterapie pe baza NCCN Guidelines, dacă se observă un cancer invaziv. În cazul celor fără consiliere și/sau testare genetică prealabilă, descoperirea unui STIC trebuie să determine o evaluare genetică. Cu toate acestea, nu este clar dacă stadializarea chirurgicală și/sau chimioterapia adjuvantă este benefică pentru cele cu STIC. Un studiu clinic în curs de desfășurare (NCT04251052) sponsorizat de National Cancer Institute (NCI) va urmări prospectiv incidența leziunilor STIC, precum și rezultatele la cele cu variante patogene ale *BRCA1* care au ales să fie supuse RRSO sau salpingectomiei de reducere a riscului, cu o eventuală ooforectomie întârziată.¹⁴⁰

Screening

Simptomele cancerului ovarian

Din cauza localizării ovarelor și din cauza biologiei majorității cancerelor epiteliale, este dificil să se diagnosticheze cancerul ovarian într-un stadiu mai timpuriu, mai curabil. Evaluările pacientelor cu cancer ovarian recent diagnosticat au dus la elaborarea unor ghiduri de consens pentru simptomele cancerului ovarian,^{139,141-143} care pot permite identificarea mai

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

devreme a pacientelor care pot prezenta un risc crescut de a fi dezvoltat un cancer ovarian în stadiu incipient.^{144,145} Simptomele sugestive pentru cancer ovarian includ: balonare, dureri pelviene sau abdominale, dificultăți în a mânca sau senzație de sațietate rapidă și simptome urinare (urgență sau frecvență), în special dacă aceste simptome sunt noi și frecvente (>12 zile/lună)¹⁴⁴ și nu pot fi atribuite unei malignități sau unei cauze cunoscute (identificate anterior). Medicii care le evaluează pe cele cu această constelație de simptome trebuie să fie conștienți de posibilitatea ca patologia ovariană să fie cauza acestor simptome.^{146,147} Studiile care au testat indicii simptomatici propuși au constatat că aceștia nu sunt atât de sensibili sau de specifici pe cât este necesar, în special la cele cu boală în stadiu incipient.^{145,148-154}

Screeningul cu ultrasunete și/sau cu CA-125 seric

Literatura de specialitate nu susține screeningul de rutină pentru cancerul ovarian în populația generală (asimptomatică),^{155,156} iar screeningul de rutină nu este recomandat în prezent de nicio societate profesională.^{146,147,155,157-164} Mai multe studii prospective randomizate de mari dimensiuni au evaluat screeningul pentru cancer ovarian cu CA-125 seric și/sau cu ecografie (US) în comparație cu „îngrijirea obișnuită” sau fără screening în populația generală de persoane aflate la postmenopauză cu ovare intacte (Tabelul 1). Rezultatele analizei primare și ale meta-analizele datelor din aceste studii randomizate sugerează că screeningul poate crește probabilitatea de diagnosticare într-un stadiu incipient al bolii¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ și poate prelungi ușor supraviețuirea în cazul celor diagnosticate cu cancer ovarian.^{156,166,168} Cu toate acestea, screeningul nu a îmbunătățit mortalitatea generală legată de cancerul ovarian.^{156,165,167,168} Evaluarea acestor studii randomizate de Forțele cu sarcini de servicii de prevenire U.S. a concluzionat că la persoanele în vârstă de 45 de ani sau mai mult,

cu risc mediu, mortalitatea legată de cancerul ovarian nu a fost îmbunătățită de screeningul anual doar cu US transvaginal (TVUS), doar cu CA-125 sau cu ambele.¹⁵⁹ Rezultatele acestor studii prospective randomizate și ale studiilor prospective cu un singur braț sugerează că valoarea predictivă pozitivă a fost scăzută (<50%) pentru metodele de screening testate (CA-125 seric și/sau US).¹⁶⁹⁻¹⁷² Aspectele negative ale screeningului au inclus rezultate fals pozitive la până la 44% dintre paciente (pe parcursul mai multor runde de screening), ceea ce este posibil să fi cauzat un stres inutil și a dus la intervenții chirurgicale inutile la până la 3,2%, cu complicații la până la 15% dintre intervențiile chirurgicale fals pozitive.^{155,159,165,173-175} O serie de analize au avut ca scop determinarea metodelor de îmbunătățire a utilității screeningului bazat pe US pe CA-125 la persoanele aflate la postmenopauză cu risc mediu.^{166,172,176-188} Mai multe dintre acestea au constatat că în comparație cu un prag unic de concentrație serică CA-125 pentru testare/operații suplimentare, utilizarea algoritmului de risc de cancer ovarian (ROCA) pentru a determina pragurile bazate pe CA-125 poate permite detectarea mai precoce a cancerului ovarian și poate îmbunătăți sensibilitatea screeningului bazat pe CA-125.^{166,176,178} În cadrul studiului UKCTOCS, ROCA a fost utilizat prospectiv în cadrul brațului de screening multimodal ca un criteriu pentru efectuarea de teste suplimentare (CA-125 la 3 luni și/sau TVUS), dar, cu toate acestea, mortalitatea legată de cancerul ovarian nu a fost semnificativ diferită față de populația fără screening.¹⁶⁵ Datele provenite din studii efectuate pe populații ample au arătat că o varietate de alte afecțiuni care nu au legătură cu cancerul pot avea un impact asupra nivelurilor CA-125,¹⁸⁹ ceea ce poate explica valoarea predictivă pozitivă slabă a screeningului CA-125 observată în studiile prospective.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tabelul 1. Studii prospective randomizate care testează eficiența screeningului pentru cancerul ovarian

Studiu, Raport primar	Paciente	Brațe	Urmărire, mediană
UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) NCT00058032 Jacobs et al, 2016 ¹⁶⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Vârsta: 50–74 de ani • Fără ooforectomie bilaterală anterioară • Antecedente personale de cancer: fără antecedente de cancer ovarian, fără malignitate non-ovariană activă • Antecedente familiale de cancer de sân sau ovarian: 6,4% sân, 1,6%; exclus dacă există un risc crescut de cancer mamar sau ovarian familial 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening anual cu CA-125, cu TVUS ca test de a doua linie (n = 50.640) • Screening anual cu TVUS (n = 50.359) • Fără screening (n = 101.359) 	11,1 ani
Studiu cu screening pentru cancerul de prostată, pulmonar, colorectal și ovarian (PLCO) NCT00002540 Pinsky et al, 2016 ¹⁵⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Vârsta: 55–74 de ani • Fără ooforectomie bilaterală anterioară • Antecedente personale de cancer: fără cancer pulmonar, colorectal sau ovarian anterior; 3,6% au avut cancer mamar anterior; fără tratament actual pentru alt cancer (cu excepția cancerului de piele non-melanom) • Antecedente familiale de cancer de sân sau ovarian: ~17% 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening: TVUS anual și CA-125; palparea bimanuală oferită (n = 39.105) • Îngrijire obișnuită (n = 39.111) 	14,7 ani
Jacobs et al, 1999 ¹⁶⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Vârsta: ≥45 de ani • Fără ooforectomie bilaterală anterioară • Antecedente personale de cancer: fără antecedente de cancer ovarian, fără malignitate activă • Antecedente familiale de cancer: NR 	<ul style="list-style-type: none"> • Screening: 3 CA-125 anuale oferite, cu US pelvian ca test de a doua linie (n = 10.977) • Fără screening (n = 10.958) 	6,8 ani

CA-125, antigenul 125 al cancerului; NR, nu a fost raportat; TVUS, ecografie transvaginală; US, ecografie.

Pentru cele cu factori de risc ridicat (de exemplu, mutații *BRCA*, antecedente familiale de cancer mamar sau ovarian), RRSO este în general preferată în locul screeningului, deoarece reduce probabilitatea de apariție a cancerului mamar, ovarian, al trompelor uterine și a cancerului peritoneal primar.¹¹⁵⁻¹¹⁹ Pentru cele care aleg să amâne sau să refuze RRSO, unii medici folosesc monitorizarea CA-125 și US endovaginal.^{120,157,158,162} Cu toate acestea, lipsesc dovezi solide de susținere a acestei abordări, deoarece mai multe studii prospective de mare amploare la paciențele cu risc ridicat au arătat că aceste metode au o valoare predictivă pozitivă scăzută și nu îmbunătățesc mortalitatea legată de cancerul ovarian.¹⁹⁰⁻¹⁹⁴ Cu toate acestea, studiile prospective la

paciențele cu risc ridicat au arătat, de asemenea, că screeningul cu CA-125 și TVUS poate îmbunătăți probabilitatea de diagnosticare într-un stadiu mai precoce^{190,191,193} și poate îmbunătăți supraviețuirea pacienților care dezvoltă cancer ovarian.¹⁹² Ca în cazul pacienților cu risc mediu, analizele datelor provenite de la paciențele cu risc ridicat sugerează că interpretarea CA-125 folosind ROCA mai degrabă decât un singur prag de concentrație îmbunătățește sensibilitatea screeningului și probabilitatea de detectare a cancerului ovarian într-un stadiu mai precoce.¹⁹⁰ La paciențele cu risc ridicat, punctul de întrerupere adecvat al CA-125 poate depinde de starea de menopauză.¹⁹⁵ Recomandările pentru screeningul pentru cancerul ovarian la paciențele cu factori de risc genetic pot fi găsite în

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

NCCN Guidelines pentru evaluarea genetică/familială a riscului ridicat: De sân, Ovarian și Pancreatic (disponibil la www.NCCN.org).

Screening cu ajutorul altor teste de biomarkere

În plus față de CA-125, există o serie de biomarkere care au fost explorate ca posibile instrumente de screening pentru depistarea precoce a cancerului ovarian.^{181,196-209} Datele pentru majoritatea acestor biomarkere propuse sunt limitate la analize retrospective care compară nivelurile biomarkerelor la paciențele cu cancer ovarian cunoscut față de controalele sănătoase. Foarte puțini biomarkere au fost testate prospectiv, pentru a determina dacă pot detecta cancerul ovarian sau dacă pot prezice dezvoltarea cancerului ovarian la cele care nu prezintă alte semne sau simptome de cancer. Datele arată că mai multe markere (inclusiv CA-125, HE4, mezotelina, B7-H4, receptorul capcană 3 [DcR3] și spondina-2) nu cresc suficient de devreme pentru a fi utili în detectarea cancerului ovarian în stadiu incipient.^{182,210,211}

Există o serie de teste de biomarkere și algoritmi de predicție (pe baza unei varietăți de factori, cum ar fi simptomele, rezultatele imagistice, biomarkerele și caracteristicile pacientei) care au fost dezvoltate pentru evaluarea probabilității de malignitate în rândul pacientelor care au o masă anexială (și care nu au fost încă operate). Este important de reținut că aceste teste sunt destinate doar evaluării preoperatorii și niciunul nu este potrivit pentru depistarea cancerului ovarian înainte de detectarea unei mase anexiale; de asemenea, nu sunt destinate utilizării ca teste de diagnosticare de sine stătătoare. De exemplu, testul OVA1 este un test de indexare multivariat (MIA) care utilizează cinci markere (inclusiv transtiretin, apolipoproteina A1, transferina, beta-2 microglobulina și CA-125) în serul preoperator, pentru a evalua probabilitatea de malignitate la paciențele cu o masă anexială pentru care este planificată o intervenție chirurgicală, cu scopul de a ajuta medicii din comunitate să determine ce paciențe trebuie să fie trimise la un ginecolog oncolog pentru evaluare și intervenție chirurgicală.²¹²⁻²¹⁶ Societatea de

Oncologie Ginecologică (SGO) și FDA au declarat că testul OVA1 nu trebuie utilizat ca instrument de screening pentru depistarea cancerului ovarian la paciențele care nu prezintă alte semne de cancer sau ca instrument de diagnosticare de sine stătător.^{146,161,217} Mai mult, pe baza datelor care documentează o creștere a supraviețuirii, comitetul NCCN Guidelines recomandă ca toate paciențele cu suspiciuni de tumori maligne ovariene (în special cele cu o masă anexială) să fie supuse înainte de intervenția chirurgicală evaluării de un ginecolog oncolog cu experiență.^{147,218-221} Pentru o discuție despre testele preoperatorii recomandate de NCCN pentru paciențele cu o masă anexială nedagnosticată, a se vedea secțiunea de mai jos intitulată *Studii de diagnostic recomandate, Paciente care se prezintă cu simptome/semne clinice*.

Protocol de-salpingo Ooforectomie (RRSO) cu reducerea riscului

Protocolul RRSO este recomandat pentru paciențele cu risc de HBOC și este descris în detaliu în algoritm (A se vedea *Principiile intervenției chirurgicale* din algoritm). Selecția pacientelor adecvate pentru această procedură este descrisă în NCCN Guidelines pentru evaluarea genetică/familială cu risc ridicat: De sân, Ovarian și Pancreatic (disponibil la www.NCCN.org). Pe lângă reducerea riscului de cancer mamar, ovarian, al trompelor uterine și de cancer peritoneal primar la paciențele cu risc ridicat,¹¹⁵⁻¹¹⁹ RRSO poate duce, de asemenea, la diagnosticarea precoce a cancerului ginecologic. Cancerul ovarian, al trompelor uterine și peritoneal primar ascuns este uneori descoperit prin RRSO (la 3,5–4,6% dintre paciențele cu mutații *BRCA1/2*),^{118,120-125} iar în unele cazuri este detectat doar prin examinarea patologică a specimenelor.^{120,222-227} Acest lucru subliniază necesitatea unor protocoale bine testate, care să includă o examinare patologică atentă a ovarelor și a trompelor.^{123,128}

Acest protocol recomandă chirurgia laparoscopică minim invazivă. Această procedură trebuie să includă o examinare a abdomenului

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

superior, a suprafețelor intestinale, a omentumului, a apendicelui (dacă este prezent) și a organelor pelviene. Orice descoperire peritoneală anormală trebuie să fie supusă unei biopsii. Trebuie obținută o spălare pelviană pentru citologie, folosind aproximativ 55 cc de soluție salină normală instilată și aspirată imediat. Procedura trebuie să includă BSO totală, îndepărtând 2 cm de vasculatură ovariană proximală sau ligamentul IP, toate trompele uterine până la cornete și tot peritoneul care înconjoară ovarele și trompele uterine, în special peritoneul care stă la baza zonelor de aderență dintre trompele uterine și/sau ovare și peretele pelvian.¹²³ Se recomandă o manipulare minimă a trompelor și a ovarelor cu instrumente, pentru a evita exfolierea traumatică a celulelor.¹²³ Atât ovarele, cât și trompele trebuie plasate într-un endobag, pentru a fi extrase din pelvis. Evaluarea completă a trompelor uterine este importantă, deoarece studiile prospective au constatat că aproximativ jumătate din cazurile de boală ascunsă identificate prin RRSO la purtătoarele de mutații *BRCA1/2* erau neoplasme ale trompelor.^{118,120,122-124} Pentru evaluarea patologică, trompele uterine trebuie prelucrate prin secționarea și examinarea extensivă a capătului fimbriat (SEE-Fim) al trompelor și apoi evaluate pentru a determina dacă sunt prezente dovezi de cancer.^{128,228,229} Ovarele trebuie, de asemenea, să fie secționate, prelucrate și evaluate cu atenție.¹²⁸ Protocolul CAP descrie procesul de secționare a trompelor uterine și a ovarelor.²³⁰⁻²³² În cazul în care se identifică o malignitate ascunsă sau o STIC, pacienta trebuie să fie trimisă la un oncolog ginecolog.

Rețineți că este controversat dacă trebuie să se realizeze și o histerectomie la pacientele supuse RRSO. Unele paciente cu risc crescut de cancer ovarian din cauza factorilor de risc genetic sau din cauza antecedentelor familiale pot avea, de asemenea, un risc crescut de cancer endometrial.²³³⁻²³⁷ Relația dintre mutațiile *BRCA* și cancerul uterin a fost evaluată în cadrul mai multor studii, unele studii arătând că purtătoarele de mutații *BRCA* prezintă un risc mai mare de cancer uterin/endometrial

comparativ cu populația generală sau comparativ cu cele fără mutații *BRCA*;²³⁸⁻²⁴² alte studii nu arată nicio legătură^{243,244} sau prezintă un risc mai mic de cancer uterin în rândul purtătoarelor de mutații *BRCA*;²⁴⁵ iar unele studii sugerează că riscul crescut se datorează în mare parte expunerii la tamoxifen.^{240,246} În câteva studii privind purtătoarele de mutații *BRCA* care au fost supuse unei intervenții chirurgicale RRSO fără histerectomie și care nu prezentau semne de boală în momentul intervenției chirurgicale, incidența post-chirurgicală a cancerului uterin a fost mai mare comparativ cu populația generală,²⁴⁷⁻²⁴⁹ dar în alte studii nu a fost ridicată.²⁵⁰ Mai multe studii au constatat că mutațiile *BRCA1* au fost legate de cancerul endometrial sau uterin, dar mutațiile *BRCA2* fie nu au fost asociate cu un risc crescut, fie nu au fost analizate.^{240-242,247-249} Cu toate acestea, există, de asemenea, studii care nu au arătat nicio asociere semnificativă între cancerul uterin și mutațiile *BRCA1*,^{243,245} astfel încât sunt necesare cercetări suplimentare pe această temă.

Anumite variante patogene asociate cu sindromul Lynch au fost asociate cu un risc crescut de cancer endometrial și ovarian și asociate cu cazuri în care ambele tipuri de cancer se dezvoltă la o pacientă sau la o familie.^{83,86-88,90,251-255} Se știe că anumiți factori de reproducere, cum ar fi infertilitatea, paritatea și expunerea la contraceptive, la medicamente pentru fertilitate și la terapia hormonală postmenopauză, cresc sau scad atât riscul de cancer ovarian, cât și pe cel de cancer endometrial.^{15,16,19,30,45,256-258} În rândul pacientelor care au fost supuse RRSO din cauza mutației *BRCA*, din cauza diagnosticului de cancer mamar sau din cauza antecedentelor familiale de cancer mamar/ovarian și care au ales să facă histerectomie în momentul RRSO, mai multe studii au raportat descoperirea unei boli uterine ascunse, deși frecvența a variat.^{120,259-262} Cu toate acestea, pe baza studiilor axate în mod specific pe pacientele cu mutații asociate cu sindromul Lynch, descoperirea cancerului endometrial ascuns poate fi la fel de frecventă ca leziunile ascunse ale ovarelor/ trompelor uterine, iar incidența cancerului endometrial poate fi redusă semnificativ prin

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

histerectomia profilactică.^{263,264} Un studiu de amploare, bazat pe o populație de persoane cu cancer mamar primar aflate la premenopauză, a arătat că BSO profilactică plus histerectomia au redus riscul de apariție a unui nou cancer mamar primar și au îmbunătățit mortalitatea asociată cancerului mamar; niciuna dintre proceduri nu a modificat semnificativ aceste riscuri, iar efectul nu a fost observat la cele cu cancer mamar aflate la postmenopauză.²⁶⁵ A se vedea NCCN Guidelines pentru evaluarea genetică/familială cu risc ridicat: De sân, Ovarian și Pancreatic (disponibil la www.NCCN.org), pentru o discuție suplimentară despre selecția pacientelor care pot beneficia de histerectomie în momentul RRSO.

Beneficiile de prevenire ale salpingectomiei singure nu sunt încă dovedite.²⁶⁶⁻²⁷⁶ Dacă se ia în considerare salpingectomia singură, trebuie îndepărtată trompa uterină de la fimbrie până la inserția în uter; trompele uterine trebuie, de asemenea, să fie prelucrate și evaluate cu atenție, așa cum s-a descris mai sus pentru BSO.^{123,128} Preocuparea pentru salpingectomia singură de reducere a riscului este că persoanele sunt încă expuse riscului de a dezvolta cancer ovarian. În plus, la persoanele aflate în premenopauză, ooforectomia reduce riscul de a dezvolta cancer de sân, dar amploarea este incertă.²⁷⁷ Pentru o discuție suplimentară privind riscurile reziduale de cancer, a se vedea NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: De sân, Ovarian și Pancreatic (disponibil la www.NCCN.org).

Riscurile intervenției chirurgicale includ leziuni ale intestinului, vezicii urinare, ureterului și vaselor.^{122,261,278-280} Atât pentru pacientele aflate în premenopauză, cât și pentru cele aflate în postmenopauză la momentul RRSO, simptomele menopauzei pot apărea, pot reapărea sau se pot agrava.²⁸¹⁻²⁸⁷ RRSO poate avea, de asemenea, un impact pe termen lung asupra funcționării sexuale și asupra calității vieții (QOL).^{281,282,285,286,288-297} Deși datele limitate existente sugerează că gestionarea cu terapie de substituție hormonală (HRT) probabil nu crește riscul de cancer de sân la

purtătoarele de mutații *BRCA* care se supun RRSO,^{288,298-303} este dezbătută eficacitatea HRT pentru gestionarea simptomelor la această populație.^{281-285,293,294,296,300-302} RRSO la persoanele aflate la premenopauză crește riscul anumitor afecțiuni cardiovasculare (de exemplu, boli coronariene, aritmii cardiace, hiperlipidemie), boli pulmonare obstructive cronice, artrită, astm, osteoporoză și afecțiuni de sănătate mintală (disfuncție cognitivă, depresie, anxietate).^{284,304-310}

Studiu de diagnostic recomandat

Pacientele cu cancer ovarian se pot prezenta în mai multe moduri diferite. Unele se prezintă cu semne și/sau simptome clinice, care la imagistică relevă o masă pelviană și, potențial, dovezi de metastaze. Pentru alte paciente, cancerul ovarian este o descoperire accidentală în timpul unei intervenții chirurgicale sau în timpul unei alte proceduri. Studiu de diagnostic recomandat pentru fiecare dintre aceste prezentări este descris mai jos.

Paciente care se prezintă cu simptome/semne clinice

Simptomele clinice care justifică efectuarea unor analize suplimentare pentru un posibil cancer ovarian includ o masă pelviană suspectă/palpabilă descoperită la un examen abdominal/pelvian, ascită, distensie abdominală și/sau simptome (adică balonare, durere pelviană/abdominală, dificultăți în a mânca pentru că se simte rapid sătulă și simptome urinare, cum ar fi urgența sau frecvența crescute).¹⁴⁴ Semnele clinice ar putea include distensie/ascita abdominală și o masă observată la examinarea abdominală/pelviană. Examinarea suplimentară pentru aceste paciente trebuie să includă imagistică, studii de laborator, evaluarea stării de nutriție, evaluarea GI, dacă este indicat și antecedentele familiale. Fiecare dintre aceste elemente ale studiului de diagnostic este descris mai jos în mod mai detaliat.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Imagistică

Studiul de diagnostic primar pentru pacientele cu semne sau cu simptome clinice de cancer ovarian trebuie să includă o examinare US abdominală/pelvică și/sau o scanare CT/ RMN abdominală/pelvică. US este utilizat în mod obișnuit pentru evaluarea inițială, deoarece s-a dovedit a fi eficient în triajul majorității masele anexiale în categoriile benigne sau maligne.³¹¹⁻³¹³ Alte modalități imagistice pot fi utile atunci când rezultatele US sunt nedeterminate (adică, fie organul de origine, fie potențialul malign sunt neclare) și pot îmbunătăți evaluarea metastazelor, stadializarea și planificarea preoperatorie.^{311,313,314} RMN-ul abdominal/pelvică poate fi util pentru determinarea potențialului malign al masele anexiale, dacă US nu este fiabil sau dacă rezultatele sunt nedeterminate.^{311-313,315-319} Scanarea FDG-PET/CT poate fi, de asemenea, utilă pentru leziunile nedeterminate.³²⁰⁻³²² Comitetul NCCN recomandă PET/CT sau RMN pentru leziunile nedeterminate, dacă acestea vor modifica gestionarea.

Au fost propuse diverse metode imagistice și algoritmi de evaluare a rezultatelor imagistice pentru a distinge preoperator masele anexiale benigne de cele maligne, cu scopul de a determina ce paciente trebuie să fie supuse unei intervenții chirurgicale și/sau să fie îndrumate către un oncolog ginecolog pentru o evaluare suplimentară și pentru o intervenție chirurgicală. Au fost elaborați și testați mai mulți algoritmi imagistici pe bază de US pentru predicția malignității, care au fost testați în cadrul unor studii prospective care au comparat rezultatele US preoperatorii cu diagnosticul final după intervenția chirurgicală.³²³⁻³²⁷ Cei dintre aceștia care au fost cel mai temeinic testați sunt algoritmul de reguli simple al International Ovarian Tumor Analysis (IOTA), bazat pe cinci caracteristici US;^{188,328-337} și modelul de regresie logistică IOTA (LR2), care combină cinci variabile US cu vârsta.^{186,338-341} O varietate de abordări bazate pe RMN pentru a distinge masele benigne de cele maligne au fost explorate în cadrul unor studii prospective care au comparat rezultatele RMN preoperatorii cu diagnosticul postoperator final, deși aceste abordări au

fost testate mai puțin amănunțit decât tehnicile US. Exemplele includ spectroscopia MR cu protoni,³⁴² imagistica ponderată prin difuzie (DWI),³⁴³⁻³⁴⁵ hărți ale coeficientului aparent de difuzie (ADC),³⁴⁶ RMN de 3,0 Tesla (3T)³⁴⁷ și RMN cu contrast dinamic îmbunătățit (DCE).³⁴⁸ Deși atât US, cât și RMN sunt opțiuni recomandate pentru imagistica preoperatorie, NCCN Guidelines nu spun nimic despre tehnicile exacte utilizate pentru fiecare dintre acestea și nu aprobă niciun model specific pentru triajul preoperator.

Pentru evaluarea metastazelor abdominopelvine pentru stadializarea preoperatorie, estimarea resectabilității și planificarea chirurgicală, CT sau RMN abdominal/pelvică sunt, în general, mai utile decât US.^{314,315,318,349-351} Deși CT este preferată în unele cercuri, s-a demonstrat că RMN oferă o acuratețe echivalentă pentru stadializare și o acuratețe comparabilă pentru predicția volumului tumoral peritoneal și poate fi utilă dacă rezultatele CT nu sunt concludente.³¹⁴ Pentru evaluarea bolii avansate, FDG-PET/CT poate fi, de asemenea, utilă dacă rezultatele CT sunt nedeterminate și s-a demonstrat că are o acuratețe mai mare decât CT pentru detectarea metastazelor.^{314,321,352-355}

Deși nu există dovezi directe că radiografia toracică sau CT toracică sunt necesare, membrii comitetului au considerat că acestea trebuie să facă parte din evaluarea generală a unei paciente înainte de stadializarea chirurgicală, dacă sunt indicate din punct de vedere clinic. CT-ul toracic poate detecta metastazele pleurale sau pulmonare, precum și efuziunea pleurală, ceea ce poate ajuta la planificarea tratamentului.³¹⁴ Toată imagistica CT/RMN trebuie efectuată cu contrast, cu excepția cazului în care acesta este contraindicat.

Studii de laborator și teste biomarkere

Studiile de laborator adecvate pentru pacientele care prezintă simptome/semne clinice de cancer ovarian includ hemograma și profilul chimic cu testul funcției hepatice.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Au fost propuși o serie de biomarkere specifice și de algoritmi care utilizează rezultatele testelor cu biomarkere multiple pentru a distinge preoperator tumorile benigne de cele maligne la pacientele care au o masă anexială/pelvică nediagnosticată. Testele de biomarkere dezvoltate și evaluate în studii prospective care compară nivelurile serice preoperatorii cu diagnosticul final postoperator includ HE4 și CA-125 serice, fie singure, fie combinate folosind algoritmul Risk of Ovarian Malignancy Algorithm [ROMA];^{185,187,356-371} MIA (denumire comercială OVA1) bazat pe nivelurile serice a cinci markere: transtiretină, apolipoproteină A1, transferină, beta-2 microglobulină și CA-125^{154,212-216,372}; și MIA de a doua generație (MIA2G, denumire comercială OVERA) bazată pe CA-125, transferină, apolipoproteină A1, hormonul de stimulare a foliculilor [FSH] și HE4.^{184,373} FDA a aprobat utilizarea ROMA, OVA1 sau OVERA pentru estimarea riscului de cancer ovarian la persoanele cu o masă anexială pentru care este planificată o intervenție chirurgicală și care nu au fost încă îndrumate către un oncolog.^{217,374,375} Deși Congresul American al Obstetricienilor și Ginecologilor (ACOG) a sugerat că ROMA și OVA1 pot fi utile pentru a decide ce paciente să fie trimise la un oncolog ginecolog,³⁷⁶ alte organizații profesionale au fost neangajante.^{161,312,377} Nu toate studiile au constatat că testele multi-biomarkere îmbunătățesc toți parametrii (de exemplu, sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă, valoarea predictivă negativă) pentru predicția malignității în comparație cu alte metode (de exemplu, imagistica, testele cu un singur biomarker, indicele simptomelor/evaluarea clinică).^{185,215,357,378-380} În prezent, comitetul NCCN nu recomandă utilizarea acestor teste de biomarkere pentru determinarea stării unei mase anexiale/pelviene nediagnosticate.

Cu toate acestea, Ghidul NCCN include testarea CA-125 ca un posibil element al studiului de diagnostic preoperator, dacă este indicat din punct de vedere clinic. Această recomandare se bazează pe datele care arată că nivelurile serice ale CA-125 se corelează cu extensia bolii și pot avea

valoare prognostică, deci pot ajuta la planificarea tratamentului.³⁸¹⁻³⁸⁵ Nivelurile serice de CA-125 tind să se coreleze cu evoluția clinică a bolii, în special în cazul celor cu niveluri ridicate înainte de tratament, astfel încât pot fi utile pentru monitorizarea răspunsului la terapie și pentru supravegherea recidivei.^{4,382,384-396}

Unele dovezi sugerează că HE4 poate fi un marker prognostic util la pacientele cu cancer ovarian, scade în timpul răspunsului la tratament și poate îmbunătăți detectarea precoce a recidivei în raport cu CA-125 singur.³⁹⁷⁻⁴²⁴ Membrii Comitetului NCCN testează uneori HE4 la pacientele care nu au CA-125 ridicat, deoarece HE4 poate fi util pentru monitorizarea viitoare la astfel de paciente. Cu toate acestea, deoarece rezultatele variază de la un studiu la altul,⁴²⁵⁻⁴²⁷ NCCN Guidelines nu recomandă în prezent HE4 de rutină ca parte a studiului de diagnostic preoperator.

În plus față de CA-125, Ghidul NCCN menționează că alte markere tumorale pot fi utilizate ca parte a studiului de diagnostic preoperator, dacă este indicat din punct de vedere clinic: inhibina, alfa-fetoproteina [AFP], gonadotropina corionică beta-umană [beta-hCG], lactat dehidrogenază [LDH], antigenul carcinoembrionar [CEA] și CA19-9. Nivelurile serice ale acestor markere pot fi crescute la pacientele cu anumite LCOC și se corelează cu evoluția bolii la unele dintre aceste paciente. Măsurarea acestor markere înainte de intervenția chirurgicală poate ajuta la evaluarea LCOC (A se vedea secțiunea *Cancere ovariene mai puțin frecvente*) și poate facilita monitorizarea viitoare în timpul supravegherii după tratament, în special la pacientele care nu au un nivel seric ridicat al CA-125 la momentul inițial și/sau care au tipuri de tumori în care nivelul CA-125 este mai puțin probabil să fie informativ.³⁹⁵

De exemplu, AFP, beta-hCG și LDH sunt markere pentru tumorile maligne cu celule germinale care pot fi utile în diagnosticul intraoperator, în planificarea preoperatorie și în monitorizarea post-tratament pentru recidivă.^{376,395,428-436} AFP poate fi produsă de tumorile sinusurilor

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

endodermice (sacul vitelin), carcinoamele embrionare, poliembrioanele și teratoamele imature; beta-hCG poate fi produsă de coriocarcinoame, carcinoame embrionare, poliembrioame și, în niveluri scăzute, în unele disgerminomuri; iar LDH poate fi un marker pentru disgerminom.^{428,429} Unele studii efectuate la paciente tinere care prezintă o masă ovariană au constatat că nivelurile ridicate de AFP și beta-hCG au fost corelate cu o probabilitate mai mare de malignitate^{436,437} sau legate de subtipuri specifice,^{431,438,439} sugerând că aceste markere pot ajuta la diagnosticul intraoperator pentru a determina dacă chirurgia de menținere a fertilității este o opțiune. Nivelurile serice ridicate de AFP și scăderea slabă a nivelurilor serice de AFP după tratament par să fie asociate cu rezultate mai slabe la pacientele cu tumori cu celule germinale.^{432,438-443} Un nivel seric ridicat de beta-CG poate fi, de asemenea, corelat cu un prognostic mai slab.^{432,444} Nivelurile ridicate de LDH seric au fost corelate cu o boală mai extinsă și cu rezultate slabe la unele paciente cu tumori cu celule germinale ovariene.^{443,445-447} Dacă o pacientă cu o tumoră cu celule germinale sau cu o tumoră stromală a cordonului sexual are niveluri ridicate ale unuia sau mai multor markere la momentul inițial, iar nivelurile scad după tratament, atunci este mai probabil ca markerul (markerele) să fie util(e) pentru urmărirea recidivei.⁴⁴⁸ AFP și hCG sunt utilizate în mod obișnuit pentru monitorizarea recurenței la pacient cu tumori cu celule germinale (GCT) și au inclus studii clinice pentru detectarea recurenței.⁴⁴⁸⁻⁴⁵¹

Tumorile stromale ale cordonului sexual al ovarului, în special tumorile cu celule granuloase, pot produce inhibină, iar nivelul de expresie a inhibinei în țesutul tumoral și în ser, au fost propuse ca markere de diagnosticare.^{395,452-461} Unele studii au arătat că nivelurile serice ale inhibinei A și B, în special inhibina B, se corelează cu gradul de extindere a bolii la pacientele cu tumori cu celule granuloase, scăzând în timpul tratamentului și apoi crescând din nou înainte de recidivă, ceea ce a condus la propunerea că monitorizarea inhibinei serice poate fi utilă pentru urmărirea pe termen lung.⁴⁶²⁻⁴⁶⁷ Cu toate acestea, în unele cazuri de

tumori stromale ovariene, nivelurile de inhibină nu sunt crescute, astfel încât acest marker nu este util pentru monitorizarea răspunsului la tratament.⁴⁶⁸

Nivelul seric ridicat al CEA este un marker asociat cu cancerul primar gastrointestinal (GI), dar poate apărea și la pacientele cu tumori maligne ovariene, în special tumori mucinoase.^{4,469-477} Din cauza asocierii sale cu cancerul GI, unii pledează pentru o imagistică GI suplimentară la pacientele cu CEA seric ridicat.^{142,469} Un raport dintre CA-125 seric și CEA >25 a fost propus pentru diferențierea cancerului ovarian de cancerul colorectal,^{478,479} în special pentru confirmarea diagnosticului de cancer ovarian la pacientele care au în vedere terapia neoadjuvantă (și nu sunt disponibile rezultatele biopsiei).^{469,480} Raportul CA-125:CEA a fost încorporat în criteriile de intrare în studiile care testează terapiile neoadjuvante.⁴⁸¹⁻⁴⁸³ Pentru pacientele cu cancer ovarian mucinos, s-a propus că CEA poate fi utilă pentru monitorizarea bolii recidivate.^{146,476,484} CA19-9 este un alt marker care este ridicat mai des în tumorile mucinoase în comparație cu alte tipuri de cancer ovarian.^{477,485-492} Rezultatele unor studii sugerează că CA19-9 seric poate fi util pentru monitorizarea recidivei, în special la pacientele cu cancer ovariene mucinoase și la cele cu niveluri ridicate de CA19-9 înainte de tratament.^{395,488,493,494}

Evaluarea stării de nutriție și evaluarea gastrointestinală (GI)

Studiul de diagnostic trebuie să includă, de asemenea, evaluarea stării nutriționale a pacientei și evaluarea GI, dacă este indicată clinic. Pacientele cu cancer ovarian prezintă adesea balonare, dureri pelviene sau abdominale, dificultăți în a mânca sau senzație de sațietate rapidă,¹⁴⁴ ceea ce poate duce la schimbări în obiceiurile alimentare care au ca rezultat o stare nutrițională deficitară. Starea nutrițională deficitară a fost legată de un risc mai mare de intervenție chirurgicală suboptimală, de complicații chirurgicale și de supraviețuire slabă, în special la pacientele mai în vârstă.⁴⁹⁵⁻⁵⁰¹ Există o varietate de modalități de evaluare a stării de nutriție,

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

inclusiv greutatea corporală, indicele de masă corporală, antropometria, proteinele serice, seroalbumina, transferrina, numărul de limfocite, analiza de impedanță bioelectrică și măsurile de compoziție corporală (țesut adipos și țesut slab, indicele mușchilor scheletici).^{495-498,500,502-516} Două măsurători utilizate în mod obișnuit sunt indicele nutrițional prognostic (PNI) și evaluarea globală subiectivă (SGA).^{496,504,517-523} Evaluarea stării de nutriție este recomandată ca parte a bilanțului de bază, deoarece este importantă pentru a stabili dacă o pacientă este un bun candidat la operație și pentru planificarea preoperatorie.^{480,524} Pentru cele care nu sunt buni candidați la chirurgie, NACT poate fi o opțiune mai bună decât o intervenție chirurgicală de reducere a volumului în avans. Cu toate acestea, o stare nutrițională proastă în contextul unei mase GI poate fi un indiciu pentru a prioritiza intervenția chirurgicală pentru a îndepărta sau a reduce masa GI.^{525,526} În special dacă pacienta este altfel un candidat chirurgical relativ potrivit.

Având în vedere că atât cancerul GI, cât și carcinomul mucinos primar al ovarului pot cauza o creștere a CEA seric^{4,469-477} și pot prezenta mase anexiale, evaluarea tractului GI este deosebit de importantă la aceste paciente pentru a stabili dacă pacientele au metastaze la ovar sau carcinom mucinos primar al ovarului (A se vedea *Carcinoame mucinoase*).⁵²⁷ Prezența unei mase pancreatice sau a unei afecțiuni abdominale răspândite trebuie, de asemenea, să crească suspiciunea de cancer GI primar.

Antecedentele familiale și testarea genetică

Obținerea unor antecedente familiale și trimiterea la un consilier genetic este o parte importantă a studiului de diagnostic, deoarece unele paciente pot avea trăsături ereditare care pot informa despre tratamentul viitor și pot stabili dacă membrii familiei trebuie să fie supuși unui screening. Cu toate acestea, tratamentul primar (chirurgie și chimioterapie) nu trebuie să fie amânat pentru o trimitere la un consilier genetic, deoarece rezultatele testelor genetice nu sunt necesare pentru selectarea chirurgiei și/sau

chimioterapiei primare, iar întârzierea tratamentului este asociată cu rezultate mai slabe.^{528,529} Recomandările privind testarea genetică pot fi găsite în NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: De sân, Ovarian și Pancreatic și NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: Colorectal (disponibil la www.NCCN.org).

Deși starea *BRCA1* și *BRCA2* germinale și/sau somatice poate informa despre viitoarele opțiuni pentru terapia de întreținere, testarea *BRCA* în scopul informării despre tratament nu este necesară decât după ce există o confirmare histologică a cancerului ovarian, al trompelor uterine sau a cancerului peritoneal primar (de exemplu, după o intervenție chirurgicală primară sau după confirmarea prin biopsie). A se vedea secțiunea de mai jos privind *Testarea moleculară*.

Predicția malignității, trimiterea la un ginecolog oncolog

Există o serie de algoritmi de predicție care combină mai mulți factori, cum ar fi simptomele, rezultatele imagistice, biomarkerile și caracteristicile pacientei, pentru a prezice probabilitatea de malignitate în rândul pacientelor care au o masă anexială nedagnosticată (adică o masă detectată prin examen clinic sau imagistică care nu a fost încă rezecată și diagnosticată definitiv prin anatomie patologică).^{316,338,351,371,530} Acești algoritmi au fost dezvoltati cu scopul de a reduce numărul și/sau amploarea intervențiilor chirurgicale inutile prin utilizarea probabilității de malignitate pentru a stabili ce paciente au cea mai mare probabilitate de a beneficia de o intervenție chirurgicală și/sau de a identifica cazurile care trebuie să fie direcționate către un oncolog ginecolog, pentru teste suplimentare și intervenții chirurgicale. Mulți dintre acești algoritmi au fost testați în cadrul unor studii prospective care au comparat predicția preoperatorie cu diagnosticul postoperator confirmat histologic, inclusiv IOTA Assessment of Different NEoplasias in the adneXa (ADNEX), care utilizează vârsta pacientei, tipul de centru (trimitere la oncologie vs. altul),

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

CA-125 seric și șase variabile US;^{316,330,531,532} indicii de risc de malignitate (RMI-1 până la 4), care utilizează caracteristicile US, starea de menopauză a pacientei și CA-125 seric;^{339,358,359,533-539} combinarea indicelui simptomatic (SI) cu CA-125 și rezultatele HE4;¹⁵³ și orientările de trimitere (timpurii) ACOG/SGO bazate pe vârsta pacientei, nivelul CA-125, constatările fizice, rezultatele imagistice și antecedentele familiale.^{351,371,540} Mai multe studii prospective au comparat mai mulți algoritmi sau algoritmi față de alți parametri pentru a stabili care dintre aceștia prezice cu cea mai mare acuratețe malignitatea.^{212,214,215,338,357-359,378,379}

În prezent, NCCN Guidelines nu aprobă niciuna dintre aceste metode. Deoarece evaluarea primară și reducerea volumului de un ginecolog oncolog este asociat cu o supraviețuire îmbunătățită, toate pacientele cu leziuni suspecte de malignitate ovariană (pe baza dovezilor clinice) trebuie să fie trimise la un ginecolog oncolog cu experiență pentru evaluare – atât pentru a evalua adecvarea la diferite opțiuni chirurgicale primare, cât și pentru a selecta cea mai bună metodă de obținere a materialului necesar pentru diagnosticul definitiv.^{147,218-221} Un oncolog ginecolog trebuie să fie implicat în evaluarea dacă o pacientă este un candidat chirurgical adecvat și/sau un candidat adecvat pentru terapia neoadjuvantă, precum și în luarea în considerare a evaluării laparoscopice pentru a determina fezabilitatea unei intervenții chirurgicale de reducere a volumului. Un ginecolog oncolog trebuie, de asemenea, să fie consultat pentru gestionarea STIC-urilor ascunse.

Studiul de diagnostic pentru pacientele trimise cu diagnosticare prin intervenție chirurgicală anterioară

Uneori, pacientele sunt direcționate către instituțiile membre NCCN, după ce au primit un diagnostic anterior de cancer ovarian prin intervenție chirurgicală sau prin biopsie tisulară (citopatologie). Uneori, pacientele cu cancer ovarian nou diagnosticat au fost supuse unei intervenții chirurgicale citoreductive și unor proceduri complete de stadializare (adică au

îndeplinit standardele de stadializare chirurgicală ale Grupului de Oncologie Ginecologică [GOG]).⁵⁴¹ În unele cazuri, trimiterea are loc după o intervenție chirurgicală incompletă și/sau după o stadializare incompletă (de exemplu, uter și/sau anexe intacte, omentum neeliminat, disecție incompletă a ganglionilor limfatici, boală reziduală care este potențial rezectabilă, stadiu chirurgical care nu este complet documentat, carcinom invaziv ascuns descoperit în momentul intervenției chirurgicale de reducere a riscului). Componentele stadializării chirurgicale sunt enumerate în algoritm (A se vedea *Principiile chirurgiei* din algoritm).

Procedurile de studiu de diagnostic sunt foarte similare pentru pacientele care au mase pelviene nediate diagnosticate sau diagnosticate la momentul trimerii. În aceste cazuri, evaluarea de un oncolog ginecolog este importantă pentru a stabili dacă intervenția chirurgicală anterioară a fost adecvată sau dacă este necesară o intervenție chirurgicală suplimentară. Studiile imagistice anterioare și notele operatorii trebuie revizuite, pentru a determina ce investigații suplimentare sunt necesare și pentru a informa despre abordarea tratamentului. Este posibil să fie necesară o imagistică suplimentară pentru a depista boala la distanță și pentru a evalua boala reziduală care nu a fost îndepărtată în timpul intervenției chirurgicale anterioare. Opțiunile de imagistică includ CT sau RMN toracic/abdominal/pelvic, PET/CT și/sau US. Toată imagistica trebuie efectuată cu contrast, cu excepția cazului în care acesta este contraindicat. Examinarea patologică a țesutului de la intervenția chirurgicală anterioară este importantă pentru confirmarea diagnosticului și a tipului de cancer. Trebuie să se obțină o hemogramă și un profil chimic cu LFT, iar CA-125 sau alte markere tumorale trebuie măsurate, dacă este indicat, pentru a corobora diagnosticul probabil și pentru a servi ca bază de referință pentru urmărirea ulterioară. A se vedea secțiunea de mai sus privind *Studiile de laborator și testele de biomarkere*. În cazul în care nu s-a efectuat anterior, studiul de diagnostic trebuie să includă obținerea unor antecedente familiale, evaluarea riscului genetic și testarea

germinală și somatică, dacă nu s-au efectuat anterior. Recomandările privind testarea genetică pot fi găsite în NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: De sân, Ovarian și Pancreatic și NCCN Guidelines pentru evaluarea riscului genetic/familial ridicat: Colorectal (disponibil la www.NCCN.org). După cum se descrie în secțiunea de mai jos privind *Testele moleculare*, testarea *BRCA1/2* germinală și/sau somatică informează selectarea tratamentului de întreținere (după chimioterapia de primă linie pe bază de platină). Analiza moleculară a țesutului tumoral de la intervenția chirurgicală anterioară poate fi justificată. În absența unei mutații *BRCA1/2*, starea de deficit de recombinare omoloagă poate oferi informații privind amploarea beneficiului tratamentului de întreținere cu inhibitori PARP (categoria 2B).

Diagnostic, patologie și stadializare

Majoritatea cancerelor ovariene, inclusiv LCOC, sunt diagnosticate după analiza patologică a unei biopsii sau a unui specimen chirurgical, care poate avea loc preoperator, intraoperator sau postoperator. Dacă este posibil, aspirația cu acul fin (FNA) trebuie evitată pentru diagnosticarea cancerului ovarian la paciențele cu boală presupusă a fi în stadiu incipient pentru a preveni ruperea chistului și răspândirea celulelor maligne în cavitatea peritoneală; cu toate acestea, FNA poate fi necesară la paciențele care nu sunt candidate pentru reducere primară a volumului, cum ar fi cele cu boală voluminoasă, paciențele în vârstă sau paciențele cu o stare de sănătate precară.^{542,543} Atât cancerele primare peritoneale, cât și cele ale trompelor uterine sunt de obicei diagnosticate postoperator (dacă nu există o implicare majoră a ovarului) sau preoperator (dacă există o biopsie și pacienta a suferit deja o ooforectomie bilaterală).

Paciențele care au rezultate patologice echivoce sau care sunt direcționate către instituțiile membre NCCN după ce au avut un diagnostic anterior de cancer ovarian trebuie să aibă patologia revizuită de patologi din instituțiile membre NCCN.

Cancerle primare peritoneale și ale trompelor uterine sunt tratate în același mod ca și cancerul ovarian epitelial, astfel încât distingerea acestor trei posibile localizări primare este mai puțin crucială decât excluderea altor cancere care implică în mod obișnuit anexele, cum ar fi cancerul uterin, cervical, gastro-intestinal (intestinul subțire și gros, pancreasul) sau limfomul;^{544,545} trebuie, de asemenea, excluse afecțiunile benigne ovariene și neovariene (de exemplu, cistadenomul seros).⁵⁴⁶ În plus, trebuie excluse metastazele la ovare (A se vedea *Carcinoame mucinoase*).

Protocolul PAC este un instrument util pentru rapoartele de patologie și a fost actualizat pentru a fi în concordanță cu Manualul AJCC de stadializare a cancerului, ediția a 8-a.^{230,547} Pe baza protocolului PAC (versiunea 1.1.1.0; feb 2020)²³⁰ și pe baza consensului comitetului, NCCN Guidelines recomandă ca evaluarea patologică să includă următoarele elemente: toate localizările tumorii (de exemplu, ovar, trompe uterine, peritoneu pelvian/abdominal, uter, col uterin, omentum); toate dimensiunile tumorii; pentru tumorile ovariene/uterului, implicarea suprafeței (prezentă/absentă/nu se poate determina), integritatea specimenului (capsulă/seroasă intactă/fracționată/fragmentată); tipul și gradul histologic; extensia și/sau implanturile (dacă sunt prelevate/identificate); rezultatele citologiei din lichidul/spălăturile peritoneale/ascitice și lichidul pleural; numărul și localizarea ganglionilor limfatici examinați și dimensiunea celor mai mari depozite metastatice ganglionare; și dovezile de STIC, endometrioză [în special dacă este în continuitate cu carcinom endometrioid sau cu celule clare] și endosalpingioză.

Clasificarea histologică completă de la OMS este inclusă în NCCN Guidelines.¹ Manualul de patologie al OMS este, de asemenea, o resursă utilă.^{1,548}

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Subtipuri histologice

Cancerul ovarian epitelial are patru subtipuri principale, care includ cancerul seros, endometrioid, mucinos și cu celule clare; majoritatea pacientelor (aproximativ 70%) au cancere seroase.^{3,549-552} Caracterizarea moleculară a tumorilor seroase cu celule clare, mucinoase sau de grad scăzut (grad 1) sugerează că mutațiile din aceste tipuri de cancer sunt diferite de cele din tumorile de grad superior.⁵⁵³⁻⁵⁵⁵ Cancerul ovarian poate fi împărțit în tipurile 1 și 2 pe baza acestor modificări moleculare. Datele sugerează că tumorile seroase pot fi clasificate fiind ca fie de grad scăzut (grad 1), fie de grad ridicat (grad 2 sau 3).^{549,556-561}

Tumorile epiteliale ovariene la limită, denumite și tumori LMP sau tumori proliferative atipice, sunt un alt tip de leziuni epiteliale primare. Termenii pentru tumorile epiteliale la limită s-au schimbat de-a lungul anilor, iar protocoalele recente ale PAC nu folosesc „LMP”.^{230,562} Tumorile la limită au caracteristici citologice care sugerează malignitate și pot semăna la nivel macroscopic cu un cancer invaziv, dar evaluarea microscopică nu arată nicio dovadă de invazie francă a nodulilor tumorali, deși rareori implanturile invazive (care continuă să fie în concordanță cu diagnosticul de leziuni epiteliale la limită) pot fi identificate de patolog la microscop. Semnul patologic caracteristic al cancerului ovarian epitelial tipic este identificarea de implanturi peritoneale, care invadează microscopic și/sau macroscopic peritoneul. Tumorile epiteliale la limită sunt în mod tipic seroase sau mucinoase; dar pot apărea și alte subtipuri histologice (A se vedea *Clasificarea histologică OMS* din algoritm).^{1,230}

Carcinosarcoamele care apar la nivelul ovarului, trompelor uterine sau peritoneului, denumite și carcinoame de origine mülleriană sau MMMT, sunt bifazice, atât cu elemente epiteliale, cât și cu elemente sarcomatoase maligne. Studiile de clonalitate sugerează că este vorba de un carcinom metaplastic, cu ambele componente care provin dintr-un precursor

epitelial, iar componenta sarcomatoasă rezultă din transdiferențiere (tranziție epitelială-mesenchimală).⁵⁶³⁻⁵⁷⁰

Tumorile cu celule germinale sunt un subtip neepitelial și includ disgerminomii, teratoamele imature, tumorile embrionare și tumorile sinusului endodermic (sacul vitelin).¹ Tumorile stromale maligne ale cordoanelor sexuale, un alt subtip neepitelial, sunt rare și includ tumorile cu celule granuloase (cele mai frecvente) și tumorile cu celule Sertoli-Leydig.¹

În unele cazuri, poate fi dificil să se facă distincția între subtipurile de cancer. De exemplu, tumorile endometrioide de grad ridicat pot fi dificil de distins de tumorile seroase de grad ridicat.⁵⁴⁹ Unele tumori endometrioide au un aspect similar cu tumorile cu celule clare, în timp ce altele pot semăna cu tumorile stromale ale cordonului sexual.⁵⁴⁹ Imunohistochimia (IHC) cu anumite markere poate ajuta la diagnosticul diferențial. În timp ce majoritatea (80–90%) carcinoamelor seroase sunt pozitive pentru WT1, carcinoamele endometrioide și cu celule clare sunt de obicei negative.^{562,571,572} Adenocarcinoamele endometrioide sunt de obicei pozitive pentru citokeratina 7 (CK7), PAX8, CA-125 și receptorii de estrogen. Prezența endometriozei poate ajuta uneori la distingerea subtipurilor, deoarece carcinoamele cu celule clare și tumorile endometrioide pot fi asociate cu endometrioza, în timp ce alte subtipuri sunt mai puțin probabile.⁵⁶² Carcinoamele endometrioide sunt, de asemenea, foarte asemănătoare ca aspect cu tumorile stromale ale cordonului sexual.⁵⁶² Majoritatea carcinoamelor cu celule clare exprimă Napsin A, un marker specific acestui subtip.⁵⁷³ Este dificil să se facă distincția, pe baza histologiei, între carcinoamele ovariene mucinoase primare și metastazele GI.⁵⁷⁴⁻⁵⁷⁶ Imunocolorația PAX8 este tipică pentru tumorile primare,⁵⁷² deși absența PAX8 nu exclude ovarul ca loc primar. SATB2 este în concordanță cu originea colonică.⁵⁷⁷ Adenocarcinoamele colorectale metastatice sunt, de asemenea, de obicei pozitive la CK20 și CEA.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Stadiul la momentul diagnosticului, prognosticul, evoluția tipică a bolii și reacția la terapii specifice variază în funcție de subtipurile de cancer.^{6,549,551,552,578,579} În NCCN Guidelines, majoritatea recomandărilor se bazează pe date de la paciente cu cele mai frecvente subtipuri – seros de grad ridicat și endometrioid de grad 2/3. NCCN Guidelines includ, de asemenea, recomandări specifice pentru pacientele cu cancere ovariene mai puțin frecvente (LCOC), care, în ghiduri, includ următoarele: carcinosarcom, carcinom cu celule clare, carcinom mucinos, seros de grad scăzut, endometrioid de gradul 1, epitelial la limită, tumori maligne stromale ale cordonului sexual și tumori maligne cu celule germinale.

Stadializare

NCCN Guidelines pentru cancerul ovarian reflectă importanța stadiului și a gradului de boală asupra prognosticului și asupra recomandărilor de tratament. Cancerul ovarian este clasificat în principal în stadiile I-IV folosind sistemul de stadializare FIGO (Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică), care a fost aprobat de AJCC și încorporat în sistemul de stadializare Manualul AJCC de stadializare a cancerului, ediția a 8-a, publicat la sfârșitul anului 2016 și intrat în vigoare pentru toate cazurile de cancer înregistrate la 1 ianuarie 2018 sau după această dată (A se vedea secțiunea *Stadializare* a algoritmului).^{547,557} Peste jumătate dintre paciente prezintă o boală distantă, deși anumite LCOC au o probabilitate mai mare de a fi diagnosticate în stadii mai precoc.^{7,9,580} Cancerul ovarian seros este acum adesea denumit fie de grad scăzut (majoritatea tumorilor seroase de gradul 1), fie de grad ridicat (majoritatea tumorilor seroase de gradul 2 sau 3).^{230,549,556,557,559,560} Patologii pot folosi gradele histologice 1, 2 sau 3 pentru carcinoamele endometrioide, carcinoamele mucinoase și tumorile în stadiu IC.²³⁰ Adenocarcinomul peritoneal primar, carcinomul trompelor uterine și LCOC sunt, de asemenea, stadializate folosind sistemul de stadializare a cancerului ovarian FIGO/AJCC (ediția a 8-a).^{547,556,557} Cu excepția persoanelor selecționate cu tumori în stadiul I, gradul 1 (la care supraviețuirea este mai

mare de 95% după o laparotomie completă), pacientele în toate celelalte stadii ale cancerului ovarian sunt susceptibile de a necesita tratament după stadializarea chirurgicală. Toate pacientele cu cancer ovarian, în special cele care necesită tratament suplimentar, trebuie încurajate să participe la un studiu clinic relevant.

Un protocol de patologie și stadializare a cancerului este disponibil la College of American Pathologists (CAP) pentru examinarea specimenelor de la paciente cu tumori primare ale ovarului, trompei uterine sau peritoneului, inclusiv cerințele pTNM din Manualul de stadializare AJCC ediția a 8-a și stadializarea FIGO.²³⁰

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Testare moleculară

În urma confirmării patologice a cancerului ovarian, a cancerului de trompă uterină sau a cancerului primar de peritoneu, pacientele trebuie să fie îndrumate pentru o evaluare a riscului genetic și pentru testele germinale și somatice (dacă nu au fost efectuate anterior). Această recomandare pentru testele germinale și somatice este intenționat amplă, astfel încât consilierul genetic și oncologul curant să aibă libertatea de a comanda orice teste moleculare pe care le consideră necesare, pe baza evaluării fiecărei paciente în parte și a antecedentelor familiale de cancer. Deoarece testarea *BRCA1/2* germinală și/sau somatică informează selecția terapiei de întreținere pentru cele cu boală în stadiile II–IV care au răspuns complet (CR) sau răspuns parțial (PR) după chimioterapia de primă linie pe bază de platină, membrii Comitetului NCCN sunt de acord că este important să se stabilească statutul mutației *BRCA1/2* pentru pacientele care pot fi eligibile pentru terapia de întreținere după terminarea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină. Starea recombinării omoloage (de exemplu, recombinația omoloagă deficitară [HRD] vs. recombinația omoloagă competentă [HRP]) poate oferi informații privind amploarea beneficiului terapiei de întreținere cu inhibitori PARP pentru cele care nu prezintă o mutație *BRCA1/2*. Pentru recomandări suplimentare privind studiul de diagnostic, stadializarea și tratamentul primar ale cancerului ovarian, ale cancerului trompelor uterine și ale cancerului peritoneal primar, vă rugăm să consultați OV-1 din ghidurile de pe <http://www.NCCN.org>.

Având în vedere disponibilitatea tehnologiei de secvențiere de generație următoare, comitetul a discutat dacă trebuie recomandată o analiză moleculară tumorală completă pentru toate pacientele. Unii membri ai comitetului au afirmat că analiza tumorală cuprinzătoare poate să nu fie necesară pentru anumite paciente în cadrul unui tratament inițial, în special pentru cele care prezintă o mutație germinală în *BRCA1/2* sau alte gene de recombinație omoloagă/calea de reparare a ADN-ului. Cu toate

acestea, unele paciente (cum ar fi cele care nu au o mutație *BRCA1/2* sau care prezintă recidivă a bolii) pot beneficia de o analiză moleculară tumorală mai amănunțită pentru a informa despre opțiunile suplimentare de terapie țintită. Comitetul a fost de acord că testarea tumorii poate fi benefică în mai multe puncte de-a lungul evoluției bolii.

Prin urmare, ghidurile actuale recomandă analiza moleculară a tumorii atât în stadiul inițial, cât și la recidivă (OV-B 1 din 3). Scopul analizei tumorale în cadrul tratamentului inițial este de a optimiza identificarea modificărilor moleculare care pot contribui la utilizarea intervențiilor cu beneficii demonstrate în acest context, cum ar fi inhibitorii PARP. Alterațiile moleculare care trebuie să fie sondate în acest context includ starea *BRCA1/2*, pierderea de heterozigotitate sau starea de recombinație omoloagă, în absența unei mutații *BRCA* germinale.

Alte markere moleculare ale țesutului tumoral pot informa despre selecția tratamentului pentru boala persistentă sau recidivată, dar testarea acestora nu este necesară decât atunci când boala s-a dovedit a fi refractară sau în momentul recidivei. Comitetul recomandă ca analiza moleculară tumorală în contextul recidivei să includă, cel puțin, teste pentru a identifica potențialul beneficiu al terapiilor țintite care au un beneficiu specific tumoral sau de diagnosticare a tumorii. Acestea includ (dar nu se limitează la): *BRCA1/2*, starea HR, instabilitatea microsatelitului (MSI), repararea nepotrivirii (MMR), sarcina mutațională a tumorii (TMB), *BRAF* și *NTRK*, în cazul în care testele anterioare nu au inclus aceste markere. Grupul subliniază că o analiză tumorală mai cuprinzătoare poate fi deosebit de importantă pentru histologiile mai puțin frecvente, cu opțiuni de tratament aprobate limitate. Înainte de selectarea unei terapii sistemice pentru boala refractară sau recidivată, trebuie să se efectueze teste moleculare tumorale validate într-o instalație aprobată de Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), utilizând cel mai recent țesut tumoral disponibil.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tratament primar

Tratamentul primar pentru un presupus cancer ovarian, al trompelor uterine sau peritoneal primar constă, de obicei, în stadializarea chirurgicală adecvată și într-o intervenție chirurgicală de reducere a volumului, urmată, la majoritatea (dar nu la toate pacientele), de chimioterapie sistemică.^{13,142,218,581,582} Cu toate acestea, pentru unele paciente cu boală în stadiu incipient, chirurgia singură (urmată de observare) poate fi suficientă ca tratament primar. În plus, pentru anumite subtipuri histologice, terapia adjuvantă cu agenți hormonalți reprezintă opțiuni care pot fi luate în considerare. NACT cu intervenție chirurgicală de reducere a intervalului (IDS) trebuie luată în considerare la pacientele cu cancer ovarian în stadiu avansat care nu sunt bune candidate pentru o intervenție chirurgicală de reducere primară a volumului (PDS) din cauza vârstei înaintate, fragilității, stării de performanță scăzută, comorbidităților sau care au o boală care nu poate fi citoreduasă în mod optim.^{480,583} Datele emergente susțin un rol din ce în ce mai important al inhibitorilor PARP în tratamentul cancerului ovarian.⁵⁸⁴ În cadrul tratamentului primar, inhibitorii PARP au fost încorporați ca opțiuni de terapie de întreținere recomandate de NCCN pentru anumite paciente după chimioterapia de primă linie. Fiecare dintre aceste opțiuni de tratament primar, inclusiv opțiunile de terapie de întreținere după chimioterapia de primă linie, sunt descrise mai detaliat mai jos. După cum s-a descris mai sus, pentru toate pacientele cu cancer ovarian suspectat sau confirmat, un oncolog ginecolog trebuie să fie implicat în evaluarea dacă o pacientă este un candidat chirurgical adecvat și/sau un candidat adecvat pentru terapia neoadjuvantă, precum și în luarea în considerare a evaluării laparoscopice pentru a determina fezabilitatea unei intervenții chirurgicale de reducere a volumului. NCCN Guidelines recomandă gestionarea simptomelor și cele mai bune îngrijiri de susținere pentru toate pacientele; persoanele trebuie să fie îndrumate pentru evaluarea îngrijirii paliative, dacă este cazul (a se vedea NCCN Guidelines pentru îngrijiri paliative, disponibil la www.NCCN.org).^{161,585,586}

Chirurgie primară

Pe baza rezultatelor îmbunătățite publicate, se recomandă ca un oncolog ginecolog să fie furnizorul care să determine cea mai bună abordare chirurgicală și să efectueze chirurgia primară adecvată.²¹⁹⁻²²¹ O laparotomie deschisă este recomandată pentru majoritatea pacientelor, dar tehnicile minim invazive pot fi adecvate în anumite împrejurări (A se vedea *Laparotomie deschisă versus tehnici minim invazive*). Înainte de intervenția chirurgicală, pacientele cu boală avansată trebuie să fie sfătuite cu privire la plasarea portului, dacă se ia în considerare chimioterapia intraperitoneală (IP). Evaluarea patologică intraoperatorie cu secțiuni congelate poate ajuta la gestionare, prin confirmarea diagnosticului și a tipului de cancer și prin oferirea de informații despre extinderea bolii. Pentru toate procedurile, chirurgul trebuie să descrie următoarele în raportul operator: 1) extinderea bolii inițiale în pelvis, abdomenul mediu și abdomenul superior înainte de reducere a volumului; 2) dacă s-a realizat o rezecție completă sau incompletă; și 3) dacă rezecția a fost incompletă, cantitatea și dimensiunea bolii reziduale în zonele menționate anterior după reducerea volumului.⁵⁸⁷

Pentru majoritatea pacientelor care se prezintă cu suspiciune de neoplasm malign ovarian, al trompelor uterine sau peritoneal primar, intervenția chirurgicală inițială trebuie să includă o histerectomie (în cazul în care uterul este prezent) și BSO cu stadializare completă și cu reducere a volumului, după caz.^{13,588,589} Aceasta este abordarea recomandată pentru stadiile IA–IV, dacă citoreducerea optimă pare fezabilă, dacă pacienta este un candidat la chirurgie și dacă fertilitatea nu reprezintă o preocupare. Aceasta este descrisă mai detaliat mai jos, în secțiunea intitulată *Chirurgie de reducere a volumului pentru boală nou diagnosticată*.

Pentru pacientele cu boală în stadiu incipient care doresc să-și păstreze fertilitatea, o intervenție chirurgicală mai puțin extensivă poate fi o opțiune,

așa cum este descrisă în secțiunea intitulată *Opțiuni de menținere a fertilității pentru boala în stadiul I*.

NACT cu IDS trebuie luată în considerare pentru pacientele cu cancer ovarian în stadiu avansat care nu sunt bune candidate pentru PDS din cauza vârstei înaintate, din cauza fragilității, din cauza stării slabe de performanță, din cauza comorbidităților sau care au o boală care este puțin probabil să fie citoreduasă în mod optim.^{480,583} Beneficiul anticipat al terapiei NACT este de a permite îmbunătățirea medicală a pacientei și/sau un răspuns clinic care ar crește probabilitatea citoreducerii optime la IDS. Pacientele tratate cu NACT și cu IDS trebuie să primească, de asemenea, chimioterapie adjuvantă postoperatorie. A se vedea secțiunile intitulate *Chimioterapie neoadjuvantă și Intervenție chirurgicală de reducere a intervalului*. După cum se descrie în secțiunea intitulată *Evaluare laparoscopică înainte de rezecție*, pentru anumite paciente cu boală voluminoasă, o procedură minim invazivă poate fi adecvată pentru obținerea de material de biopsie pentru a confirma diagnosticul și/sau pentru teste moleculare și pentru a stabili dacă este posibilă o citoreducere optimă.

Laparotomia deschisă versus tehnicile minim invazive

În majoritatea cazurilor în care se recomandă intervenția chirurgicală ca parte a tratamentului primar pentru suspiciunea de neoplasm malign ovarian, al trompelor uterine sau peritoneal primar, aceasta trebuie efectuată prin laparotomie deschisă, care include o incizie abdominală verticală pe linia mediană. Orientările chirurgicale subliniază faptul că laparotomia deschisă trebuie să fie utilizată pentru majoritatea pacientelor supuse unei stadializări chirurgicale, unei reduceri primare a volumului, unei reduceri de interval sau unei citoreduceri secundare.

Îmbunătățirea metodelor minim invazive și selectarea pacientelor corespunzătoare sunt subiecte de studiu și de dezbatere.⁵⁹⁰⁻⁶²⁰ Tehnicile minim invazive sunt utilizate în mod obișnuit pentru boala în stadiu

incipient (sau presupusă a fi în stadiu incipient), iar unele studii nu au arătat nicio diferență în ceea ce privește rezultatele chirurgicale, ratele de recidivă sau supraviețuirea celor care au beneficiat de o stadializare chirurgicală minim invazivă față de o stadializare chirurgicală deschisă.^{591,593-595,598-600,604,611-614,621-625} În cazul în care se constată semne de metastaze ganglionare sau carcinomatoză localizată, limfadenectomia și peritonectomia pelviană completă pot fi fezabile prin tehnici minim invazive.⁶⁰⁸ NCCN Guidelines indică faptul că în cazul bolii în stadiu incipient, tehnicile minim invazive pentru atingerea obiectivelor chirurgicale pot fi luate în considerare la anumite paciente, dacă sunt efectuate de un ginecolog oncolog cu experiență.^{315,588,601,626,627}

Studiile efectuate la pacientele supuse PDS pentru boala avansată au arătat că reducerea volumului și stadializarea chirurgicală sunt fezabile din punct de vedere tehnic prin tehnici minim invazive, iar histerectomia și salpingo-ooforectomia unilaterală (USO) sau BSO pot fi realizate prin abordare minim invazivă.^{597,602} Mai multe studii au raportat rezultate pentru pacientele care au primit IDS prin tehnici minim invazive, după NACT.^{603,606,607,609,619} Aceste studii au arătat că în cazul pacientelor supuse IDS, abordările minim invazive sunt sigure, fezabile din punct de vedere tehnic și pot realiza o citoreducere optimă; supraviețuirea specifică a cancerului poate fi mai slabă (decât în cazul laparotomiei) dacă pacientele nu sunt selectate cu atenție; iar pacientele cu boală extinsă vor trebui probabil să fie convertite la laparotomie deschisă.^{603,606,607,609,619} NCCN Guidelines recomandă ca la pacientele selectați (care au fost supuse NACT), să se poată utiliza proceduri minim invazive pentru IDS, cu condiția să se poată obține o reducere optimă a volumului. Dacă pacienta nu poate fi supusă în mod optim unei reduceri a volumului prin tehnici minim invazive, fie în cadrul PDS, fie în cadrul IDS, atunci trebuie să fie convertită la o procedură deschisă.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Evaluarea laparoscopică înainte de rezecție

La anumite paciențe cu boală în stadiu avansat, procedurile minim invazive (laparoscopie de evaluare) pot fi utilizate pentru a evalua dacă este posibil să se obțină o citoreducere optimă prin PDS, pentru a stabili dacă NACT poate fi o opțiune de tratament inițial mai bună.⁶²⁸⁻⁶³⁹ Un studiu randomizat a evaluat dacă laparoscopia ar fi utilă pentru a prezice capacitatea de a realiza o citoreducere optimă (<1 cm de boală reziduală). Citoreducerea optimă a fost obținută la 90% (92/102) dintre pacientele randomizate în brațul laparoscopiei de evaluare, comparativ cu 61% (60/99) dintre pacientele care au fost randomizate în brațul laparotomiei fără laparoscopie de evaluare (risc relativ [RR], 0,25; CI 95%, 0,13–0,47; $P < 0,001$).⁶³⁴ Laparoscopia de evaluare pentru a evalua extinderea bolii și fezabilitatea rezecției a fost utilizată frecvent în marile studii prospective care au validat NACT și IDS și a fost necesară într-unul dintre aceste studii (SCORPION).^{481-483,639,640}

Opțiuni de conservare a fertilității pentru stadiul I al bolii

Conservarea fertilității este un domeniu în evoluție și un domeniu de cercetare activă, în care sunt explorate multe abordări și în care trebuie luați în considerare mulți factori specifici pentru fiecare pacientă și pentru fiecare caz în parte, în special pentru cele cu tumori maligne.⁶⁴¹⁻⁶⁴³ Pacientele care doresc să păstreze opțiunile de fertilitate trebuie să fie trimise la un endocrinolog de reproducere pentru evaluare și consultare preoperatorie. Studiile retrospective de mari dimensiuni și meta-analizele au constatat că pentru cancerul ovarian epitelial în stadiul I, chirurgia de menținere a fertilității nu pare să compromită supraviețuirea fără boală (DFS) sau supraviețuirea generală (OS) în comparație cu chirurgia radicală.⁶⁴⁴⁻⁶⁵³ Deși histologia cu celule clare este asociată cu un risc crescut de rezultate slabe,⁶⁵¹ unele studii au arătat că chiar și în rândul pacientelor cu celule clare în stadiul I, chirurgia de conservare a fertilității nu crește riscul de recidivă și nu scurtează supraviețuirea în comparație cu chirurgia radicală.^{645,646,649,650,653} Studiile retrospective de mari

dimensiuni în rândul pacientelor cu tumori ovariene la limită în stadiul I au constatat că rata de recidivă și supraviețuirea este similară pentru cele tratate cu chirurgia de conservare a fertilității față de chirurgia radicală.⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁷ În studiile retrospective, inclusiv în analizele multivariate, chirurgia de conservare a fertilității nu pare să fie asociată cu rezultate mai slabe (DFS, supraviețuire fără progresie [PFS], OS) în comparație cu o intervenție chirurgicală mai extinsă la pacientele cu tumori cu celule germinale în stadiul I și tumori stromale ale cordonului sexual.⁶⁵⁸⁻⁶⁷³ Intervenția chirurgicală de conservare a fertilității poate fi luată în considerare pentru pacientele care doresc să-și păstreze fertilitatea și care au o boală aparent în stadiu incipient și/sau tumori cu risc scăzut, cum ar fi tumorile epiteliale invazive în stadiu incipient, leziunile LMP, tumorile germinale maligne sau tumorile stromale maligne ale cordoanelor sexuale. Chiar dacă ovarul contralateral nu poate fi cruțat, conservarea uterină poate fi luată în considerare, deoarece permite potențiale abordări viitoare de reproducere asistată. O USO (conservarea uterului și a ovarului/trompelor uterine contralaterale) și o stadializare chirurgicală cuprinzătoare pot fi adecvate pentru anumite paciențe care doresc să-și păstreze fertilitatea și care par să aibă tumori unilaterale în stadiul IA.⁶⁷⁴⁻⁶⁷⁹ Pentru cele cu tumori bilaterale în stadiul IB care doresc să-și mențină fertilitatea, se poate lua în considerare o BSO (conservarea uterului) și o stadializare chirurgicală completă. La pacientele care sunt supuse USO sau BSO, trebuie să se efectueze în continuare o stadializare chirurgicală completă la majoritatea pacientelor, pentru a exclude boala ascunsă în stadiu superior, deoarece datele arată că aproximativ 30% dintre paciențe (cu boală presupusă în stadiu incipient) sunt suprastadializate după ce au fost supuse unei operații complete de stadializare.^{595,599,600,680-684} Stadializarea chirurgicală completă poate fi omisă la pacientele pediatrice/adolescente cu tumori maligne cu celule germinale maligne în stadiu incipient aparent clinic, pe baza literaturii chirurgicale pediatrice care sugerează că stadializarea incompletă nu duce la rezultate mai slabe (OS).⁶⁸⁵ În cazul adulților cu tumori germinale ovariene maligne aparente

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

În stadiul I, se recomandă o stadializare completă pe baza rezultatelor unor studii retrospective care sugerează că o stadializare chirurgicală incompletă poate fi asociată cu un risc crescut de recidivă,^{686,687} deși alții nu au constatat nicio relație între stadializarea incompletă și DFS.⁶⁸⁸

Chirurgie de reducere a volumului pentru boală nou diagnosticată

Chirurgia de reducere a volumului este larg acceptată ca o componentă importantă a tratamentului inițial pentru pacientele cu boală în stadiul clinic II, III sau IV, iar multiple studii retrospective au contribuit la înțelegerea gradului de reducere a volumului necesar pentru a obține o citoreducere maximă.^{142,218,221,676,680,689-691} Citoreducerea optimă este definită ca fiind boala reziduală cu diametrul sau grosimea maximă mai mică de 1 cm;^{589,676,692-694} cu toate acestea, trebuie depus un efort maxim pentru a îndepărta toată boala grosieră, deoarece rezecția la R0 oferă rezultate superioare de supraviețuire.^{689,695} Deși intervenția chirurgicală de reducere a volumului este standardul de îngrijire, această recomandare se bazează pe date retrospective (și, prin urmare, nu este o recomandare de categoria 1).⁶⁹⁴ În general, procedurile descrise în această secțiune trebuie să facă parte din tratamentul chirurgical al pacientelor cu cancer ovarian, al trompelor uterine sau cu cancer peritoneal primar, în efortul de a stadializa complet pacientele și de a realiza o reducere maximă a volumului, preferabilă rezecției întregii boli vizibile în împrejurări adecvate și cel puțin la mai puțin de 1-cm de boală reziduală, dacă nu este fezabilă o citoreducere completă.⁶⁹⁶⁻⁶⁹⁸ Aceste proceduri se aplică, de asemenea, la multe dintre LCOC.

În cazul pacientelor cu cancer ovarian epitelial recent diagnosticat, aparent limitat la un ovar sau la pelvis, obiectivul intervenției chirurgicale este de a realiza citoreducerea completă a întregii boli pelviene și de a evalua dacă există boală ascunsă în abdomenul superior sau în retroperitoneu. În cazul pacientelor cu cancer ovarian epitelial invaziv nou diagnosticat, care implică pelvisul și abdomenul superior, obiectivul este

de a realiza o citoreducere optimă a tuturor afecțiunilor abdominale, pelviene și retroperitoneale.

La intrarea în abdomen, trebuie efectuată aspirarea ascitei sau lavajul peritoneal pentru examene citologice peritoneale. Pentru boala evidentă dincolo de ovare, evaluarea citologică a ascitei și/sau a specimenelor de lavaj nu va modifica stadiul sau gestionarea. În cazul pacientelor cu boală aparent limitată la un ovar sau la pelvis, trebuie vizualizate toate suprafețele peritoneale, iar orice suprafață peritoneală sau aderență suspectă de a găzdui metastaze trebuie extirpată sau trebuie efectuată o biopsie în mod selectiv. În absența oricăror zone suspecte, trebuie prelevate biopsii peritoneale aleatorii din pelvis, din jgheaburile paracolice și de pe suprafețele inferioare ale diafragmei.

Trebuie efectuată histerectomia și BSO. Deși histerectomia este recomandată pentru majoritatea pacientelor, USO sau BSO cu conservarea uterului poate fi luată în considerare pentru pacientele selectate cu boală aparentă în stadiul IA/IB care doresc să-și păstreze fertilitatea (A se vedea *Opțiuni de conservare a fertilității pentru boala în stadiul I*). Trebuie depuse toate eforturile pentru a păstra intactă o masă ovariană încapsulată în timpul îndepărtării.^{543,598} Pentru pacientele tinere care vor intra brusc la menopauză după intervenția chirurgicală, se pot utiliza diverse măsuri de îngrijire de susținere pentru a ajuta la diminuarea bufeurilor și a altor simptome și pentru a reduce potențialul risc al altor comorbidități sistemice care sunt mai probabile în cazul menopauzei chirurgicale.⁶⁹⁹⁻⁷⁰² Nu s-a demonstrat că HRT înrăutățește supraviețuirea la pacientele premenopauzale cu cancere ginecologice, dar există date de perspectivă limitate.^{703,704}

Pentru pacientele cu boală aparent limitată la un ovar sau la pelvis (presupus stadiu I/II), omentectomia trebuie efectuată pentru a exclude boala în stadiu superior. Pentru pacientele cu boală care implică pelvisul și

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

abdomenul superior (stadiul III/IV), trebuie îndepărtat tot omentumul implicat.

Utilizarea limfadenectomiei sistematice este o zonă de controversă.

Pentru paciențele cu un presupus stadiu incipient, un studiu randomizat a arătat că limfadenectomia sistematică aortică și pelviană a îmbunătățit detectarea ganglionilor metastatici în comparație cu prelevarea de probe ganglionare (ganglioni pozitivi găsiți în 9 vs. 22%; $P = 0,007$), dar nu a fost asociată cu o îmbunătățire a PFS sau OS.⁷⁰⁵ Durata intervenției chirurgicale și proporția de paciențe care au necesitat transfuzii de sânge au fost semnificativ mai mari pentru cele care au fost supuse limfadenectomiei sistematice.⁷⁰⁵ Cu toate acestea, meta-analizele care au inclus studii retrospective sau observaționale au raportat că limfadenectomia sistematică îmbunătățește OS la paciențele cu boală în stadiu incipient, chiar dacă nu îmbunătățește PFS.^{706,707} Similar acestui studiu randomizat controlat, alte studii prospective care au utilizat limfadenectomia sistematică au constatat că între 3% și 14% dintre paciențe au avut ganglioni limfatici pozitivi.⁷⁰⁸⁻⁷¹²

Pentru paciențele cu cancer ovarian avansat, unele studii prospective timpurii au sugerat că limfadenectomia sistematică a îmbunătățit supraviețuirea.^{713,714} Un prim studiu randomizat internațional la paciențele cu cancer ovarian epitelial în stadiul IIIB–IV (reducere optimă a volumului) a constatat că limfadenectomia sistematică a îmbunătățit PFS în comparație cu rezecția doar a ganglionilor voluminoși, deși OS nu a fost îmbunătățită, durata intervenției chirurgicale a fost mai lungă și mai multe paciențe au necesitat transfuzii de sânge.⁷¹⁵ Un studiu randomizat al paciențelor cu boală în stadiul IA–IV supuse unei intervenții chirurgicale la o a doua vedere a constatat că deși limfadenectomia sistematică a crescut detectarea metastazelor ganglionare în comparație cu rezecția doar a ganglionilor voluminoși (ganglioni pozitivi găsiți în 24% față de 13%; $P = 0,02$), acest lucru nu s-a tradus printr-o îmbunătățire a PFS sau a OS

în întreaga populație sau în subpopulațiile bazate pe stadiu sau pe gradul de rezecție.⁷¹⁶ Ca și în alte studii, limfadenectomia sistematică a fost asociată cu timpi de intervenție chirurgicală mai lungi, cu mai multe pierderi de sânge și cu transfuzii și cu șederi mai lungi în spital.⁷¹⁶ Mai recent, un studiu randomizat de mare amploare (LION, NCT00712218) a constatat că la paciențele cu cancer ovarian în stadiul IIB–IV care au avut o rezecție completă din punct de vedere macroscopic și ganglioni normali atât înainte de intervenția chirurgicală, cât și în timpul acesteia, limfadenectomia nu a îmbunătățit PFS sau OS și a fost asociată cu rate crescute de complicații postoperatorii grave și de mortalitate în termen de 60 de zile după operație.⁷¹⁷ Cu toate acestea, meta-analizele care au inclus date din studii retrospective și observaționale au constatat că limfadenectomia sistematică îmbunătățește OS la paciențele cu boală avansată, chiar dacă nu se îmbunătățește PFS.^{706,707,718-720}

Disecția ganglionilor limfatici pelvieni și para-aortici este recomandată pentru paciențele cu boală limitată la ovarele afectate sau la pelvis, precum și pentru cele cu boală mai extinsă care au noduli tumorali în afara pelvisului care au 2 cm sau mai puțin (stadiul presupus IIIB). Disecția ganglionilor limfatici para-aortici trebuie efectuată prin îndepărtarea țesutului ganglionar de la vena cavă și aortă bilateral până cel puțin la nivelul arterei mezenterice inferioare și, de preferință, până la nivelul vaselor renale. Metoda preferată de disecție a ganglionilor limfatici pelvieni constă în îndepărtarea ganglionilor limfatici care se află deasupra și antero-lateral de vasul iliac comun, deasupra și medial de vasul iliac extern, deasupra și medial de vasele hipogastrice și din fosa obturatoare, cel puțin anterior de nervul obturator.⁵⁴¹

În cazul celor cu o boală mai extinsă în afara pelvisului (noduli >2 cm), ganglionii suspecți și/sau măriți trebuie rezecați, dacă este posibil.^{715,721} Disecția sistematică a ganglionilor limfatici și rezecția ganglionilor negativi din punct de vedere clinic nu este necesară pentru aceste paciențe,

deoarece rezultatele nu vor modifica stadializarea, iar procedura nu pare să aibă impact asupra OS, pe baza rezultatelor din studiile randomizate (descrise mai sus).⁷¹⁵⁻⁷¹⁷

Unii chirurghi clasifică reducerea volumului în funcție de numărul de proceduri. Procedurile care pot fi luate în considerare pentru o citoreducere chirurgicală optimă (în toate stadiile) includ: rezecția intestinală și/sau apendicectomia, decaparea diafragmei sau a altor suprafețe peritoneale, splenectomia, cistectomia parțială și/sau ureteroneocistostomia, hepatectomia parțială, gastrectomia parțială, colecistectomia și/sau pancreatectomia distală.^{690,695,722}

Rezecția extensivă a metastazelor abdominale superioare este recomandată ca parte a reducerii volumului pentru pacientele care pot tolera această intervenție chirurgicală, deoarece este asociată cu o îmbunătățire a PFS și a OS.^{690,695}

Pacientele selecționate cu boală reziduală de volum redus după citoreducerea chirurgicală pentru cancerul ovarian epitelial invaziv în stadiul II sau III sau pentru cancerul peritoneal invaziv sunt candidate potențiale pentru terapia IP.^{723,724} La aceste paciente, trebuie să se ia în considerare plasarea unui cateter IP odată cu intervenția chirurgicală inițială.⁵⁸⁸

Considerații chirurgicale pentru tumorile mucinoase

Deoarece tumorile mucinoase invazive primare ale ovarului sunt mai puțin frecvente, este important să se stabilească locul primar la pacientele cu aceste tumori. Astfel, tractul GI superior și inferior trebuie evaluat cu atenție, pentru a exclude un primat GI ascuns cu metastaze ovariene, iar apendicectomia trebuie efectuată doar la pacientele cu un neoplasm ovarian mucinos suspectat sau confirmat, dacă pare a fi anormal.⁷²⁵⁻⁷²⁷

Un apendice normal nu necesită rezecție chirurgicală în acest context.

Considerații chirurgicale pentru tumorile epiteliale ovariene la limită (LMP)

Cu toate că datele arată că limfadenectomia duce la o mai bună etapizare, alte date arată că limfadenectomia nu afectează OS.⁷²⁸⁻⁷³⁵ Cu toate acestea, omentectomia și biopsiile multiple de peritoneu (cele mai frecvente locuri de implantare a peritoneului) pot duce la suprastadializarea pacientelor și pot afecta prognosticul,^{734,736-741} deși unele studii retrospective nu au găsit nicio asociere cu prognosticul.^{729,742-744}

Proceduri chirurgicale paliative auxiliare

Pacientele care prezintă simptome pot beneficia de proceduri paliative auxiliare efectuate în timpul intervenției chirurgicale citoreductive primare sau secundare. Deciziile privind utilizarea procedurilor auxiliare trebuie luate împreună cu un chirurg oncolog ginecolog sau cu un practician familiarizat cu modelele de recidivă a cancerului ovarian. Procedurile chirurgicale paliative care pot fi adecvate la anumite paciente includ paracenteza sau introducerea unui cateter peritoneal permanent, toracocenteza, pleurodeza, toracosopia video-asistată sau introducerea unui cateter pleural, nefrostomia sau utilizarea de stenturi ureterale, tub de gastrostomie, stenturi intestinale sau ameliorarea chirurgicală a obstrucției intestinale.

Analiza specimenelor chirurgicale

Așa cum este descris în secțiunea intitulată *Diagnostic, patologie și stadializare*, speciemenele chirurgicale trebuie supuse unei evaluări patologice pentru a determina/confirma diagnosticul, pentru a determina subtipul histologic și pentru a stabili stadiul. Testarea moleculară este, de asemenea, adecvată pentru majoritatea pacientelor; a se vedea secțiunea *Testare moleculară* de mai sus, pentru recomandări detaliate.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tratament primar pentru pacientele trimise cu diagnostic prin intervenție chirurgicală anterioară

Pentru pacientele trimise cu cancer ovarian nou diagnosticat după o intervenție chirurgicală recentă, tratamentul primar depinde de constatările observate în timpul studiului de diagnostic și evaluării efectuate de un oncolog ginecolog, inclusiv de tipul de cancer, de stadiul aparent și de gradul de boală reziduală. În cazul celor cu un cancer epitelial și fără semne de boală reziduală la studiul de diagnostic, nu este necesară o stadializare chirurgicală suplimentară, dacă se planifică chimioterapia adjuvantă. Pentru anumite subtipuri, observarea este o alternativă la chimioterapia adjuvantă la pacientele cu stadiul IA/IB (Tabelul 2). Pentru pacientele cu aceste subtipuri și cu un stadiu presupus IA/IB (și fără dovezi de boală reziduală), se poate lua în considerare stadializarea chirurgicală, dacă pacienta ar fi un candidat pentru observare sau pentru un număr redus de cicluri de chimioterapie adjuvantă. În aceste cazuri, observarea după stadializarea chirurgicală completă este o opțiune, atât timp cât rezultatele confirmă stadiul IA/IB al bolii. Cu toate acestea, dacă stadializarea chirurgicală indică o boală în stadiu superior, se recomandă de obicei chimioterapia adjuvantă, în funcție de tipul specific de cancer. În unele cazuri cu un stadiu presupus IA–IC și fără semne de boală reziduală detectate prin studiul de diagnostic, pacientele pot opta pentru stadializarea chirurgicală, pentru a confirma dacă vor fi eligibile pentru terapia de întreținere după chimioterapia adjuvantă. După cum se discută mai jos, opțiunile de întreținere cu bevacizumab și cu inhibitori PARP sunt recomandate doar pentru pacientele cu boală în stadiile II–IV, astfel încât cele cu boală în stadiul IA–IC presupus pot fi interesate în mod special de stadializarea chirurgicală pentru a determina dacă trebuie să fie suprastadializate și, prin urmare, eligibile și/sau dacă au nevoie de terapie de întreținere.

Pentru pacientele care au un cancer epitelial și dovezi de boală reziduală la studiul de diagnostic, se recomandă chirurgia citoreductivă tumorală,

dacă boala reziduală pare rezecabilă. După chirurgia citoreductivă, recomandările de tratament adjuvant depind de tipul și de stadiul cancerului. Dacă boala reziduală pare nerezecabilă, pacientele trebuie tratate cu NACT și IDS, iar chimioterapia adjuvantă postoperatorie ar putea fi luată în considerare (A se vedea secțiunile *Chimioterapie neoadjuvantă* și *Chirurgie de reducere a intervalului*).

Gestionarea după chirurgia primară

În NCCN Guidelines pentru cancerul ovarian, terapia adjuvantă este definită ca medicamente sau alte forme de tratament suplimentar după intervenția chirurgicală pentru cancer, destinate să diminueze riscul de recidivă a bolii sau să trateze în primul rând boala reziduală, fie aceasta grosieră sau microscopică, după citoreducerea chirurgicală. Majoritatea pacientelor cu cancer ovarian epitelial, al trompelor uterine sau cu cancer peritoneal primar trebuie să primească chimioterapie sistemică adjuvantă după chirurgia primară. Observarea postoperatorie este o opțiune pentru anumite paciente cu boală în stadiul I, în funcție de tipul histologic al cancerului și de substadiu, așa cum se arată în Tabelul 2. Observarea este considerată o opțiune în aceste grupuri selecționate de paciente în stadiul I fie pentru că supraviețuirea este mai mare de 90% doar cu tratament chirurgical, fie pentru că pentru boala cu risc scăzut în anumite tipuri de cancer nu s-a demonstrat că chimioterapia adjuvantă oferă un beneficiu clinic clar în comparație cu observarea singură pentru cei care au avut o stadializare chirurgicală completă.⁷⁴⁵⁻⁷⁵¹ În plus, observarea postoperatorie trebuie, în general, să fie luată în considerare numai pentru pacientele care au suferit o rezecție a întregii boli și o stadializare chirurgicală completă, pentru a exclude posibilitatea existenței unei boli ascunse clinic care ar duce la o suprastadializare. Pentru unele dintre tipurile de cancer epitelial mai puțin frecvente (de exemplu, cancer mucinos, endometrioid de gradul 1, seros de grad scăzut), beneficiul terapiei sistemice adjuvante nu a fost demonstrat și observarea este o opțiune (Tabelul 2). Dacă analiza unei biopsii sau a unui specimen

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

chirurgical arată un tip de cancer neepitelial, cum ar fi tumorile stromale ale cordonului sexual sau tumorile cu celule germinale, pacienta trebuie tratată conform unor căi separate specifice cancerelor neepiteliale (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumori stromale maligne ale cordonului sexual și Tumori maligne cu celule germinale* din algoritm). A se vedea secțiunile de mai jos privind aceste tipuri de cancer mai puțin frecvente.

O mare varietate de regimuri și abordări au fost testate în studii prospective randomizate ca terapie postoperatorie pentru pacientele cu cancer ovarian nou diagnosticat. Cele mai multe dintre aceste regimuri au inclus chimioterapie intravenoasă (IV), dar a fost testată și administrarea IP a chimioterapiei, la fel ca și agenții țintiti și medicamentele din alte clase. Studiile recente au arătat că terapia de întreținere după chimioterapia postoperatorie pe bază de platină poate avea un impact pozitiv asupra PFS la pacientele cu boală avansată, astfel încât integrarea terapiei de întreținere ca parte a gestionării postoperatorii este din ce în ce mai răspândită și mai importantă.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ Selectarea tratamentului postoperator imediat trebuie să fie influențată de criteriile de eligibilitate

pentru terapia de întreținere. Acest aspect este discutat mai detaliat în secțiunea intitulată *Opțiuni după chimioterapia de primă linie*.

Pe baza rezultatelor studiilor randomizate de fază III, NCCN Guidelines includ mai multe opțiuni pentru tratamentul postoperator (în termen de 6 săptămâni) la pacientele cu cancere epiteliale avansate: chimioterapie IV pe bază de platină, chimioterapie IV/IP pe bază de platină și chimioterapie IP pe bază de platină plus bevacizumab, așa cum se arată în Tabelul 3. Opțiunile specifice și datele justificative pentru fiecare dintre aceste categorii de tratament sunt descrise mai detaliat în secțiunile de mai jos. Pentru boala în stadiul I, datele sunt mai limitate și, deși NCCN Guidelines includ unele opțiuni de chimioterapie IV pe bază de platină, chimioterapia IP/IV și utilizarea bevacizumabului nu sunt abordări recomandate pentru boala în stadiul I (Tabelul 2). Opțiunile specifice pentru boala în stadiul I sunt, de asemenea, discutate într-o secțiune ulterioară. Pentru anumite tipuri de cancer mai rare, există opțiuni suplimentare de tratament adjuvant recomandate, inclusiv opțiuni suplimentare de chimioterapie, regimuri de chimioterapie/bevacizumab (numai în stadiile II–IV) și terapii hormonale (Tabelul 2 și Tabelul 3). Mai multe informații despre aceste opțiuni pot fi găsite în secțiunile ulterioare pentru LCOC-uri specifice.

Tabelul 2. Opțiuni de gestionare recomandate de NCCN în urma intervenției chirurgicale primare anterioare pentru boala în stadiul I, tipuri de cancer epitelial

Tipul cancerului	Stadializare patologică ^a	Opțiuni recomandate (categoria 2A, cu excepția cazului în care se menționează altfel)		
		Observare	Chimioterapie IV bazată pe platină ^b	Altă terapie sistemică adjuvantă
Carcinom seros de grad ridicat	Stadiul IA/B/C	--	Da	--
Endometrioid de gradul 2	Stadiul IA/IB	Da	Da	--
Endometrioid de gradul 3	Stadiul IA/B/C	--	Da	--
Carcinosarcom	Stadiul IA/B/C	--	Da	Carboplatin/ifosfamidă Cisplatin/ifosfamidă

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

				Paclitaxel/ifosfamidă (categoria 2B)
Carcinom cu celule clare	Stadiul IA	Da	Da	--
Carcinom cu celule clare	Stadiul IB/IC	--	Da	--
Carcinom mucinos	Stadiul IA/IB	Da	--	--
Carcinom mucinos	Stadiul IC	Da	Da	5-FU/leucovorin/oxaliplatin Capecitabine/oxaliplatin
Endometrioid de gradul 1	Stadiul IA/IB	Da	--	--
Endometrioid de gradul 1	Stadiul IC	Da (categoria 2B)	Da	Terapie cu hormoni (categoria 2B) ^c
Carcinom seros de grad scăzut	Stadiul IA/IB	Da	--	--
Carcinom seros de grad scăzut	Stadiul IC	Da (categoria 2B)	Da	Terapie cu hormoni (categoria 2B) ^c

--, nerecomandat; FU, fluorouracil; IV, intravenos

^a Stadiul confirmat printr-o procedură chirurgicală completă de stadializare și printr-o analiză patologică.

^b Opțiunile de regim pentru toate tipurile de cancer includ Paclitaxel 175/carboplatin, Docetaxel/carboplatin, Carboplatin/doxorubicin lipozomal, așa cum se arată în Tabelul 8. Nu sunt incluse opțiunile pentru cele care au peste 70 de ani, au un scor de performanță slab sau au comorbidități.

^c Opțiunile de terapie cu hormoni includ inhibitori de aromatază [anastrozol, letrozol, exemestan], acetat de leuprolid sau tamoxifen.

Tabelul 3. opțiunile de gestionare recomandate de NCCN în urma unei intervenții chirurgicale primare pentru stadiul II-IV^a

Tipul cancerului	Opțiuni recomandate (categoria 2A, cu excepția cazului în care se menționează altfel)	
	Chimioterapie IV bazată pe platină ± Bevacizumab ^b	Altele
Seros de grad ridicat	Da	IP/IV paclitaxel/cisplatin (numai stadiul III cu reducere optimă de volum)
Endometrioid de gradul 2/3	Da	IP/IV paclitaxel/cisplatin (numai stadiul III cu reducere optimă de volum)
Carcinosarcom	Da	IP/IV paclitaxel/cisplatin (numai stadiul III cu reducere optimă de volum) Carboplatin/ifosfamidă Cisplatin/ifosfamidă Paclitaxel/ifosfamidă (categoria 2B)
Carcinom cu celule clare	Da	IP/IV paclitaxel/cisplatin (numai stadiul III cu reducere optimă de volum)
Carcinom mucinos	Da	5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumab (categoria 2B pentru bevacizumab) Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumab (categoria 2B pentru bevacizumab)
Seros de grad scăzut	Da	Terapie cu hormoni (inhibitori de aromatază [anastrozol, letrozol, exemestan], acetat de leuprolidă, tamoxifen) (categoria 2B)
Endometrioid de gradul 1	Da	Terapie cu hormoni (inhibitori de aromatază [anastrozol, letrozol, exemestan], acetat de leuprolidă, tamoxifen) (categoria 2B)

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

FU, fluorouracil; IP, intraperitoneal; IV, intravenos.

^a Nu sunt incluse opțiunile pentru cele care au peste 70 de ani, au un scor de performanță slab sau au comorbidități.

^b Paclitaxel 175/carboplatin, Paclitaxel săptămânal/carboplatin săptămânal, Docetaxel/carboplatin, Carboplatin/doxorubicin lipozomal, Paclitaxel săptămânal/carboplatin la fiecare 3 săptămâni (q3weeks), Paclitaxel/carboplatin/bevacizumab + bevacizumab de întreținere (ICON-7 și GOG-218), așa cum se arată în Tabelul 4 și Tabelul 11.

Pentru toate pacientele, obiectivele terapiei postoperatorii și considerațiile privind selecția și gestionarea în timpul terapiei trebuie discutate înainte de inițierea terapiei. Ca și în cazul tuturor aspectelor legate de diagnosticul și de tratamentul cancerului ovarian, al trompelor uterine sau peritoneal, pacientele trebuie încurajate să participe la studii clinice. S-au propus teste de chimiosensibilitate/rezistență și/sau alte teste de biomarker pentru a informa despre deciziile legate de chimioterapia viitoare în situațiile în care sunt disponibile mai multe opțiuni de chimioterapie echivalente, dar nivelul actual al dovezilor nu este suficient pentru a suplini chimioterapia standard de îngrijire (categoria 3). Înainte de recomandarea chimioterapiei, trebuie îndeplinite cerințele privind funcția organică adecvată și starea de performanță.

În timpul terapiei pe bază de medicamente, pacientele trebuie să fie observate îndeaproape și tratate pentru orice complicații. Trebuie monitorizate testele corespunzătoare de chimie a sângelui. Trebuie efectuate reduceri adecvate ale dozelor și modificări ale chimioterapiei, în funcție de toxicitățile resimțite și de obiectivele terapiei. Luați în considerare răcirea scalpului, pentru a reduce incidența alopeciei la pacientele care primesc chimioterapie cu rate ridicate de alopecie.⁷⁵⁶

Opțiuni pentru chimioterapia IV

Compararea regimurilor de chimioterapie IV pentru tratamentul postoperator al cancerului ovarian nou diagnosticat a făcut obiectul a numeroase studii prospective randomizate. Cele mai multe dintre aceste studii nu au reușit să demonstreze diferențe semnificative între regimuri în ceea ce privește rezultatele de eficacitate (de exemplu, PFS, OS), dar multe dintre acestea au arătat diferențe în ceea ce privește profilul de toxicitate, capacitatea de a finaliza terapia planificată și QOL. Din acest motiv, NCCN Guidelines includ o serie de opțiuni recomandate pentru chimioterapia IV postoperatorie la pacientele cu cancer ovarian epitelial, de trompe uterine sau cu cancer peritoneal primar nou diagnosticat. Opțiunile recomandate de NCCN pentru chimioterapia IV pe bază de platină pentru tratarea bolii epiteliale în stadiile II–IV sunt rezumate în Tabelul 4, împreună cu lista de studii care au testat aceste regimuri (ultima coloană). Tabelul 5, Tabelul 6 și Tabelul 7 rezumă rezultatele studiilor randomizate care au testat aceste regimuri recomandate. Regimul cel mai frecvent utilizat, paclitaxel 175/carboplatin, este considerat chimioterapia postoperatorie standard pentru cancerul ovarian de mulți ani, astfel încât există numeroase studii în care a fost testat (Tabelul 5, Tabelul 6 și Tabelul 7). Istoricul care susține aceste opțiuni este rezumat mai jos.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tabelul 4. IV Chimioterapie: Opțiunile recomandate de NCCN pentru stadiile II–IV, toate tipurile de cancer epitelial^{a,b}

Denumire scurtă regim	Dozare detaliată pe ciclu ^c	Lungimea ciclului, săptămâni	# Cicluri	Categorie ^d	Categoria de preferințe	Studii randomizate
Paclitaxel 175/ carboplatin	Paclitaxel 175 mg/m ² IV timp de 3 ore, urmat de carboplatin AUC 5–6 ^e IV timp de 30–60 de minute în Ziua 1	3	6	2A	Preferat	A se vedea Tabelul 5 și 6
Paclitaxel săptămânal/ carboplatin săptămânal	Paclitaxel 60 mg/m ² IV timp de 1 oră, urmat de carboplatin AUC 2 IV timp de 30 de minute, săptămânal	3	6 (18 săptămâni)	2A	Alte recomandări	MITO-7 ⁷⁵⁷ ICON8 ^{758,759}
Paclitaxel săptămânal/ carboplatin q3weeks	Paclitaxel cu doză densă, 80 mg/m ² IV timp de 1 oră în zilele 1, 8 și 15, urmat de carboplatin AUC 5–6 ^e IV timp de 30–60 de minute în Ziua 1	3	6	2A	Alte recomandări	ICON8 ^{758,759} JGOG-3016 ⁷⁶⁰⁻⁷⁶² GOG-0262 ⁷⁶³
Carboplatin/ doxorubicin liposomal	Carboplatin AUC 5 IV timp de 30–60 de minute + doxorubicin liposomal pegilat 30 mg/m ² IV timp de 1 oră ^f	4	6	2A	Alte recomandări	MITO-2 ⁷⁶⁴
Docetaxel/ carboplatin	Docetaxel 60–75 mg/m ² IV timp de 1 oră, urmat de carboplatin AUC 5–6 IV timp de 30–60 de minute în Ziua 1	3	6	2A	Alte recomandări	SCOTROC1 ⁷⁶⁵

AUC, aria sub curbă; IV, intravenos; q3weeks, la fiecare 3 săptămâni.

^a Include carcinomul seros de grad ridicat, endometrioid de grad 2/3, carcinomul cu celule clare; stadiul IC doar pentru carcinomul mucinos, seros de grad scăzut și endometrioid de grad 1.

^b Aceste opțiuni se adresează în principal pacienților cu vârsta ≤70 de ani, cu o stare de performanță bună și fără comorbidități. Pentru paciențele cu vârsta >70 de ani, cu un scor de performanță slab sau cu comorbidități, a se vedea opțiunile de tratament alternative discutate în secțiunea intitulată *Opțiuni pentru paciențele cu vârsta >70 de ani, cu comorbidități sau cu un scor de performanță slab*.

^c Este posibil ca timpii de perfuzie să trebuiască să fie ajustați pentru paciențele cu reacție(ii) de hipersensibilitate anterioară(e). A se vedea *Gestionarea reacțiilor medicamentoase* din algoritm.

^d Categoria NCCN de evidențe și consens.

^e Rețineți că dozarea carboplatinului poate fi revizuită pe baza modificărilor metodologiei privind creatinina serică (A se vedea declarația FDA privind dozarea carboplatinului). AUC de 5 până la 6 pentru carboplatin reflectă tratamentul contemporan.

^f Pentru primul ciclu de doxorubicin liposomal pegilat, perfuzați la 1 mg/min și asigurați-vă că pacienta nu are nicio reacție.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tabelul 5. IV Chimioterapie: studii randomizate care compară Paclitaxel 175/Carboplatin^a cu alte combinații duble^b

Studiu	Stadia lizare	N ^c	Terapie sistemică de primă linie ^d			Eficacitate ^e	Siguranță/QOL ^f
			Dozare pe ciclu	Lungimea ciclului, săptămâni	# Cicluri		
RCT olandez/danez ^{766,767}	IIB–IV	208	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + cisplatin 75 mg/m ² D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multe grețuri, vărsături, neurotoxicitate periferică • Mai puțină granulocitopenie și trombocitopenie
GOG-158 ^{f, 768}	III	792	Paclitaxel 135 mg/m ² D1 + cisplatin 75 mg/m ² D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multă toxicitate GI, renală și metabolică; • Mai puțină trombocitopenie
AGO-OVAR-3 ⁷⁶⁹⁻⁷⁷¹	IIB–IV	798	Paclitaxel 185 mg/m ² D1 ^g + cisplatin 75 mg/m ² D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multe grețuri/vărsături, pierderea poftei de mâncare, oboseală și neurotoxicitate • Mai puțină toxicitate hematologică • Înrăutățire a QOL generală, a funcționării fizice, a funcționării rolurilor, a funcționării cognitive
ChiCTR-TRC-11001333 ⁷⁷²	II–IV	182	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + nedaplatin 80 mg/m ² D1	3	6	ITT: NS Stadiul III–IV: PFS mai bun (<i>P</i> = 0,02); NS OS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai puțină leucopenie de gradul 3–4

D, zi (de ciclu); GI, gastrointestinal; ITT, populație cu intenție de tratament; NS, nicio diferență semnificativă între brațe; QOL, calitatea vieții; RCT, studiu controlat randomizat.

^a Fiecare dintre studii a utilizat următorul regim ca și comparator: Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin AUC 5–6, ambele D1, la fiecare 3 săptămâni (q3weeks) × 6 ciclurile.

^b Regimurile duble nu sunt recomandate în NCCN Guidelines.

^c N indică numărul total de paciente randomizate, inclusiv cele din brațul de control Paclitaxel 175/carboplatin.

^d Regimul de testare comparat cu Paclitaxel 175/carboplatin.

^e Rezultatele eficacității în comparație cu Paclitaxel 175/carboplatin; NS indică faptul că nu există diferențe semnificative între regimuri pentru PFS și/sau OS.

^f Toxicitate sau QOL în comparație cu Paclitaxel 175/carboplatin.

Tabelul 6. IV Chimioterapie: studii randomizate care compară Paclitaxel 175/Carboplatin^a cu combinații triple/cvadruple

Studiu	Stadializare	N ^b	Terapie sistemică de primă linie ^c			Eficacitate ^d	Siguranță/QOL ^e
			Dozare pe ciclu	Lungimea ciclului, săptămâni	# Cicluri		
ICON3 ⁷⁷³	IC–IV	653	Ciclofosamidă 500 mg/m ² D1 + doxorubicin 50 mg/m ² D1 + cisplatin 50 mg/m ² D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multe grețuri/vărsături, febră • Mai puțină neuropatie senzorială
HeCOG RCT ⁷⁷⁴	IIC–IV	247	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + carboplatin AUC 7 D1 ciclurile 1, 3, 5 ^h + cisplatin la 75 mg/m ² D1 ciclurile 2, 4, 6	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Greață/vărsături mai severe

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Studiu	Stadializare	N ^b	Terapie sistemică de primă linie ^c			Eficacitate ^d	Siguranță/QOL ^e
			Dozare pe ciclu	Lungimea ciclului, săptămâni	# Cicluri		
AGO-OCSG RCT ⁷⁷⁵	IIB–IV	1282	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + carboplatin AUC 5 D1 + epirubicin 60 mg/m ² D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multe grețuri/emetis, mucusită, infecții și toxicități hematologice de gradul 3–4 • QOL mai slab
NCT00102375 ⁷⁷⁶	IIB–IV	1308	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 ciclurile 1–6 + carboplatin AUC 5 D1 clicurile 1–6 + topotecan 1,25 mg/m ² D1–5 ciclurile 7–10	3	≤10	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multe toxicități hematologice de gradul 3–4 și infecții de gradul 3–4
GOG-0182- ICON5 ^{777,778}	III–IV	4312	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + carboplatin AUC 5 D1 + gemcitabină 800 mg/m ² D1	3	8 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multă neutropenie, trombocitopenie, anemie, febră/infecție, toxicitate hepatică, neuropatie periferică, toxicitate GI
			Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + carboplatin AUC 5 D1 + doxorubicin liposomal pegilat 30 mg/m ² D1 ciclurile 1, 3, 5, 7	3	8 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multă neutropenie, trombocitopenie, anemie, febră/infecție, toxicitate GI
			Paclitaxel 175 mg/m ² D1 ciclurile 5–8 + carboplatin AUC 5 D3 ciclurile 1–4, AUC 6 D1 ciclurile 5–8 + topotecan 1,25 mg/m ² /d D1–3 ciclurile 1–4	3	8 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multe anemie, toxicitate hepatică • Mai puțină neuropatie periferică
			Paclitaxel 175 mg/m ² D1 ciclurile 5–8 + carboplatin AUC 6 D8 ciclurile 1–4, D1 ciclurile 5–8 + gemcitabină 1000 mg/m ² /d D1,8 ciclurile 1–4	3	8 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multă trombocitopenie, anemie, toxicitate hepatică, toxicitate pulmonară • Mai puțină neuropatie periferică
Bolis et al, 2010 ⁷⁷⁹	III–IV	326	Topotecan 1,0 mg/m ² D1–3 + paclitaxel 175 mg/m ² D3 + carboplatin AUC 5 D3	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multă oboseală, anemie, leucopenie, neutropenie
du Bois et al, 2010 ⁷⁸⁰	I–IV	1742	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + carboplatin AUC 5 D1 + gemcitabină 800 mg/m ² D1, D8	3	6	PFS mai slab (<i>P</i> =0,0044) NS OS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multă toxicitate hematologică de gradul 3–4, oboseală • QOL mai slab
OV-16/ EORTC-55012/ GEICO-0101 ⁷⁸¹	IIB–IV	819	Cisplatin 50 mg/m ² D1 ciclurile 1–4 + topotecan 0,75 mg/m ² D 1–5 ciclurile 1–4 + paclitaxel 175 mg/m ² D1 ciclurile 5–8 + carboplatin AUC 5 D1 clicurile 5–8	3	8 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multe toxicități hematologice, evenimente tromboembolice, greață, vărsături și spitalizări • Mai puține efecte neurosenzoriale și reacții alergice



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Studiu	Stadializare	N ^b	Terapie sistemică de primă linie ^c			Eficacitate ^d	Siguranță/QOL ^e
			Dozare pe ciclu	Lungimea ciclului, săptămâni	# Cicluri		
NSGO, EORTC GCG și NCIC CTG ⁷⁸²	IIB–IV	887	Paclitaxel 175 mg/m ² D1 + carboplatin AUC 5 D1 + epirubicină 75 mg/m ²	3	6–9	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multă anemie, neutropenie febrilă, utilizarea de G-SCF, greață, vărsături, mucozități • Mai puține reacții alergice, artralgie, mialgie • QOL mai slab

AUC, aria sub curbă; D, zi (de ciclu); NS, nicio diferență semnificativă între brațe; QOL, calitatea vieții.

^a Fiecare dintre studii a utilizat următorul regim ca și comparator: Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin AUC 5–6, ambele D1, la fiecare 3 săptămâni (q3weeks) × 6 ciclurile.

^b N indică numărul total de pacienți randomizați, inclusiv cele din brațul de control Paclitaxel 175/carboplatin.

^c Regimul de testare comparat cu Paclitaxel 175/carboplatin.

^d Rezultatele eficacității în comparație cu Paclitaxel 175/carboplatin; NS indică faptul că nu există diferențe semnificative între regimuri pentru PFS și/sau OS.

^e Toxicitate sau QOL în comparație cu Paclitaxel 175/carboplatin.

^f Doza de carboplatină în brațul de control al GOG-158 a fost AUC 7,5 (în loc de AUC 5–6).

^g Dozarea Paclitaxelului în brațul de control al AGO-OVAR-3 a fost de 185 mg/m² (în loc de 175 mg/m²).

^h Dozarea carboplatinului în brațul de control al HeCOG a fost AUC 7 (în loc de AUC 5–6).

ⁱ În GOG-0182-ICON5, s-au utilizat 8 cicluri și pentru brațul de control carboplatin/paclitaxel.

^j În OV-16, s-au folosit 8 cicluri și pentru brațul de control paclitaxel/carboplatin.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tabelul 7. IV Chimioterapie: studii randomizate care compară Paclitaxel 175/Carboplatin^a cu alte regimuri recomandate

Studiu	Stadializare	N ^b	Terapie sistemică de primă linie ^c			Eficacitate ^d HR [95% CI]	Siguranță/QOL ^e
			Dozare pe ciclu	Lungimea ciclului, săptămâni	# Cicluri		
ICON3 ⁷⁷³	IC–IV	943	Carboplatin AUC ≥5 ^f D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mai puțin alopecie de gradul 3–4, febră de gradul 3–4, neuropatie senzorială de gradul 2–3, neuropatie motorie de gradul 3–4
SCOTROC1 ⁷⁶⁵	IC–IV	1077	Docetaxel 75 mg/m ² D1 + carboplatin AUC 5 D1	3	6 ^g	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mai mult GI, edem periferic, reacții alergice, modificări ale unghiilor Mai puțină toxicitate neurosenzorială și neuromotorie, artralgie, alopecie, dureri abdominale QOL: NS global
MITO-2 NCT00326456 ⁷⁶⁴	IC–IV	820	Carboplatin AUC 5 D1 + doxorubicin liposomal pegilat 30 mg/m ² D1	3	3-6 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mai multă anemie, trombocitopenie, toxicitate cutanată, stomatită Mai puțină neuropatie, alopecie, diaree QOL: mai puțină diaree după 3 cicluri și pierderea poftei de mâncare după 3 cicluri
MITO-7 NCT00660842 ⁷⁵⁷	IC–IV	822	Paclitaxel 60 mg/m ² D1, D8, D15 + carboplatin AUC 2 D1, D8, D15	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mai multă toxicitate pulmonară Mai puțină neutropenie, neutropenie febrilă, trombocitopenie, neuropatie, căderea părului, vărsături QOL mai bun
JGOG-3016 NCT00226915 ^{760,761}	II–IV	637	Paclitaxel 80 mg/m ² D1, 8, 15 ^h + carboplatin AUC 6 D1	3	6	PFS mai bun: 0,76 [0,62–0,91]; <i>P</i> = 0,0037 OS mai bun: 0,79, [0,63–0,99]; <i>P</i> = 0,039	<ul style="list-style-type: none"> Mai multă anemie de gradul 3–4 QOL NS global; QOL mai slab pe scara secundară FACT-T
GOG-0262 NCT01167712 ⁷⁶³	II–IV	112	Paclitaxel 80 mg/m ² D1, 8, 15 + carboplatin AUC 6 D1	3	6	PFS mai bun: 0,62 [0,40–0,95]; <i>P</i> = 0,03	<ul style="list-style-type: none"> Mai multă anemie și neuropatie senzorială Mai puțină neutropenie Înrăutățire a QOL pe FACT-O TOI
		580	Paclitaxel 80 mg/m ² D1, 8, 15 + carboplatin AUC 6 D1 + bevacizumab 15 m/kg D1 ciclurile 2–6 ^j	3	6	NS	
ICON8 NCT01654146 ^{758,759}	IC–IV	1566	Paclitaxel IV 80 mg/m ² D1, D8, D15 + carboplatin IV AUC 5–6 D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> Mai multe reacții adverse de gradul 3–4, inclusiv neutropenie necomplicată, anemie QOL globală mai slabă



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

		Paclitaxel IV 80 mg/m ² D1, D8, D15 + carboplatin IV AUC 2 D1, D8, D15	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Mai multe AE de gradul 3–4, inclusiv neutropenie necomplicată, reacție de hipersensibilitate la carboplatin • QOL globală mai slabă
--	--	--	---	---	----	--

AE, eveniment advers; AUC, aria sub curbă; D, zi (de ciclu); NS, nicio diferență semnificativă între brațe; QOL, calitatea vieții.^a Cu excepția cazului în care se menționează altfel, fiecare dintre studiile enumerate a utilizat următorul regim ca și comparator: Paclitaxel 175 mg/m² D1 + carboplatin AUC 5–6 D1, la fiecare 3 săptămâni (q3weeks) x 6 cicluri.

^b N indică numărul total de paciente randomizate, inclusiv cele din brațul de control Paclitaxel 175/carboplatin.

^c Regimul comparat cu Paclitaxel 175/carboplatin.

^d Rezultatele eficacității în comparație cu Paclitaxel 175/carboplatin; NS indică faptul că nu există diferențe semnificative între regimuri pentru PFS și/sau OS. Raportul de risc (HR) cu interval de încredere (CI) de 95% și valoarea P sunt furnizate dacă sunt semnificative din punct de vedere statistic.

^e Toxicitate sau QOL în comparație cu regimul paclitaxel 175/carboplatin.

^f Ambele brațe din ICON3 au utilizat carboplatin AUC ≥5.

^g În SCOTROC1, pacientelor a căror boală a răspuns după 6 cicluri li s-a permis să continue cu carboplatin singur pentru încă 3 cicluri.

^h JGOG-3016, doza de paclitaxel în brațul de control a fost de 180 mg/m² (în loc de 175 mg/m², ca în celelalte studii).

ⁱ Pentru cei cu răspuns bun după 3 cicluri, MITO-2 a permis încă 3 cicluri.

^j În GOG-0262, celor care au optat pentru bevacizumab și au fost supuse la NACT (3 cicluri) + IDS + chimioterapie adjuvantă (3 cicluri), bevacizumab a fost administrat pentru ciclurile 2, 5 și 6.

Rezultatele mai multor studii timpurii au sugerat că regimurile care au inclus un agent de platină au dus la rate de răspuns și la o mai bună PFS (în comparație cu alte opțiuni de chimioterapie).^{783,784} Studiile ulterioare au avut ca scop determinarea combinațiilor pe bază de platină care sunt cele mai eficiente și mai sigure.

Selectarea unui agent de platină

Mai multe studii randomizate au comparat carboplatinul cu cisplatinul, fie singur, fie în combinație cu alți agenți (exemple în Tabelele 5 și 6).^{767-770,785-790} Toate aceste studii au arătat o eficacitate echivalentă, dar diferențe în ceea ce privește profilurile de toxicitate și QOL. Cisplatinul a fost asociat cu rate mai mari de neurotoxicitate, toxicitate GI (de exemplu, greață, emeză), toxicitate renală, toxicitate metabolică, anemie și alopecie, în timp ce carboplatinul a fost asociat cu rate mai mari de trombocitopenie și granulocitopenie.^{767-770,785-790} Studiul AGO-OVAR-3 a constatat că QOL a fost semnificativ mai bună cu carboplatin/paclitaxel față de cisplatin/paclitaxel, atât în ceea ce privește parametrii globali de QOL, cât și pe diferite subscale.^{769,770} Mai multe studii randomizate au testat

alternarea carboplatinului și cisplatinului la fiecare două cure, dar au constatat că eficacitatea a fost similară și toxicitatea ceva mai slabă decât utilizarea carboplatinului pentru fiecare cură.^{774,790} Pe baza rezultatelor tuturor acestor studii, carboplatinul este agentul de platină recomandat pentru chimioterapia IV postoperatorie la pacientele cu cancer ovarian, al trompelor uterine și peritoneal primar nou diagnosticat.

Selectarea unui agent fără platină (pentru utilizare în combinație cu un agent de platină)

Numeroși agenți chimioterapici diferiți au fost testați în combinație cu agenți de platină ca opțiuni pentru chimioterapia IV în cazul cancerului ovarian nou diagnosticat. Studiile randomizate de mare amploare au comparat diverse combinații duble, triple și cvadruple pe bază de platină cu ciclofosfamidă, paclitaxel, docetaxel, topotecan, doxorubicină, epirubicină, gemcitabină, topotecan și melfalan.^{764,765,773,775-777,779-782,791-797} Studiile care au comparat dubletele pe bază de platină cu ciclofosfamidă față de paclitaxel au arătat că paclitaxelul a fost asociat cu o rată de răspuns, PFS și OS semnificativ mai bune.⁷⁹¹⁻⁷⁹³ Astfel, paclitaxelul este

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

preferat în locul ciclofosfamidei pentru terapie combinată pe bază de platină în prima linie de tratament. Pe baza rezultatelor obținute în urma studiilor randomizate care au arătat o siguranță și o QOL mai bune cu carboplatin/paclitaxel față de cisplatin/paclitaxel (Tabelul 5),⁷⁶⁷⁻⁷⁷⁰ carboplatin/paclitaxel a devenit opțiunea „standard” de terapie combinată pentru chimioterapia IV postoperatorie de primă linie la pacientele cu cancer ovarian, al trompelor uterine sau cu cancer peritoneal primar. Majoritatea studiilor ulterioare au utilizat acest dublet, de obicei paclitaxel 175 mg/m² plus carboplatin AUC 5–6, administrat în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile, ca braț de control (A se vedea exemplele din Tabelul 5, Tabelul 6 și Tabelul 7). Acest regim este, de asemenea, o opțiune recomandată în NCCN Guidelines (Tabelul 4).

Alte două dublete pe bază de platină au demonstrat o eficacitate similară cu carboplatin/paclitaxel, dar cu profiluri de siguranță diferite.^{764,765} Studiul SCOTROC1 a constatat că docetaxel/carboplatin a dus la scoruri similare de PFS, OS și QOL globală ca paclitaxel/carboplatin și a fost asociat cu rate mai mici de neurotoxicitate, artralgie, mialgie, alopecie și dureri abdominale, dar cu rate mai mari de alte reacții adverse (AE) (GI, edem periferic, reacții alergice și modificări ale unghiilor [Tabelul 7]).⁷⁶⁵ Studiul MITO-2 a constatat că doxorubicin lipozomal pegilat/carboplatin a fost asociat cu o rată de răspuns mai mare, dar cu o PFS și o OS similare cu paclitaxel/carboplatin (Tabelul 7).⁷⁶⁴ doxorubicin lipozomal pegilat/carboplatin a fost asociat cu rate mai mari ale anumitor toxicități hematologice, toxicitate cutanată și stomatită, dar cu rate mai mici de neurotoxicitate și alopecie decât martorul paclitaxel/carboplatin.⁷⁶⁴ QOL globală și majoritatea domeniilor funcționale și a scalelor de simptome au fost aceleași între brațele de tratament, iar doxorubicin lipozomal pegilat/carboplatin a fost asociat cu scoruri mai slabe pentru anumite toxicități raportate de paciente.⁷⁶⁴ Prin urmare, acest regim poate fi util în cazul pacientelor selectate cu risc ridicat de neurotoxicitate sau în cazul celor care doresc să evite alopecia. Regimurile docetaxel/carboplatin și

doxorubicin lipozomal/carboplatin sunt ambele opțiuni recomandate în NCCN Guidelines (Tabelul 4) și pot fi luate în considerare pentru pacientele care prezintă un risc ridicat de neuropatie (de exemplu, pacientele cu diabet).⁷⁹⁸

Studiile randomizate care au testat regimurile triple sau cvadruple pe bază de platină au constatat, în general, că acestea nu îmbunătățesc eficacitatea, dar sunt asociate cu o toxicitate mai gravă în comparație cu regimurile duble pe bază de platină.^{773,775-777,779-782} sau cu regimurile cu un singur agent de platină.^{794,795} Exemple de regimuri triple și cvadruple pe bază de platină care au fost comparate cu regimul standard paclitaxel/carboplatin sunt prezentate în Tabelele 5 și 6. Un studiu a arătat că adăugarea gemcitabinei la carboplatin/paclitaxel a dus, de fapt, la o mai slabă PFS comparativ cu carboplatin/paclitaxel singur (Tabelul 5 și 6).⁷⁸⁰

Opțiuni de dozare a carboplatinului/paclitaxelului

După cum s-a menționat mai sus, pentru tratamentul postoperator de primă linie al cancerului ovarian, dozajul cel mai frecvent utilizat pentru terapia combinată IV cu carboplatin/paclitaxel este paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin AUC 5–6, ambele administrate în ziua 1 a unui ciclu de 3 săptămâni. După cum este rezumat în Tabelul 7, mai multe studii randomizate au comparat diferite scheme de dozare pentru regimurile IV cu carboplatin și paclitaxel, ca terapie postoperatorie de primă linie pentru cancerul ovarian.^{757-761,763,799,800} Trei studii randomizate diferite (JGOG-3016, GOG-0262 și ICON8) au testat dozajul săptămânal de paclitaxel „cu doză densă” de 80 mg/m² combinat cu dozajul standard de carboplatin (AUC 6, ziua 1, la fiecare 3 săptămâni).^{758,760,761,763} Rezultatele JGOG-3016 au arătat că acest regim a îmbunătățit PFS și OS, GOG-0262 a arătat că acest regim a îmbunătățit PFS (în subgrupul de paciente care nu primeau concomitent bevacizumab), iar ICON8 nu a constatat îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește PFS sau OS (Tabelul 7). Toate cele trei

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

studii au raportat rate crescute de neutropenie și semne de înrăutățire a QOL în rândul pacientelor tratați cu regimul cu doză densă.

Două studii randomizate (MITO-7 și ICON8) au comparat dozajul standard de paclitaxel/carboplatin cu paclitaxel săptămânal (60 sau 80 mg/m²) plus carboplatin săptămânal (AUC 2) și nu au constatat diferențe semnificative în ceea ce privește rezultatele privind eficacitatea.⁷⁵⁷⁻⁷⁵⁹ MITO-7, care a testat paclitaxel de 60 mg/m², a arătat rate mai mari de toxicitate pulmonară, dar rate mai mici de neutropenie, neutropenie febrilă, trombocitopenie, neuropatie, căderea părului și vărsături, precum și o îmbunătățire semnificativă a QOL.⁷⁵⁷ ICON8, care a testat 80 mg/m² de paclitaxel, a arătat rate mai mari de neutropenie și de reacție de hipersensibilitate la carboplatin, precum și o QOL globală mai proastă în comparație cu doza standard de carboplatin/paclitaxel.^{758,759} Pe baza acestor rezultate, dacă se utilizează un regim săptămânal, regimul paclitaxel săptămânal/carboplatin săptămânal cu 60 mg/m² de paclitaxel este opțiunea recomandată (pentru boala în stadiile II–IV; Tabelul 4).

Opțiuni pentru stadiul I, tipuri de cancer epitelial

Majoritatea pacientelor au avut boala în stadiul III–IV în studiile randomizate care au testat chimioterapia IV ca tratament postoperator de primă linie pentru cancerul ovarian. Studiile mai recente au permis

paciente cu boală în stadiile II–IV, dar numai unele au inclus paciente cu boală în stadiul I selectat (Tabelul 5, Tabelul 6 și Tabelul 7). Prin urmare, lista de opțiuni recomandate este mult mai scurtă pentru pacientele cu boală în stadiul I, așa cum este rezumată în Tabelul 8, care prezintă, de asemenea, studiile care au testat regimurile recomandate (ultima coloană). Pacientele cu boală în stadiul I au fost incluse în studii randomizate care au comparat paclitaxel/carboplatin IV (dozare standard) cu carboplatin cu un singur agent (ICON3),⁷⁷³ docetaxel/carboplatin (SCOTROC1),⁷⁶⁵ doxorubicin lipozomal pegilat/carboplatin (MITO-2)⁷⁶⁴ și paclitaxel săptămânal/carboplatin săptămânal (MITO-7 și ICON8).⁷⁵⁷⁻⁷⁵⁹ Dintre acestea, primele trei sunt opțiuni recomandate pentru boala în stadiul I în tipurile de cancer epitelial. Paclitaxel săptămânal/carboplatin săptămânal este mai dificil de administrat din punct de vedere logistic și, prin urmare, nu este adesea utilizat în cadrul bolii în stadiul I, având în vedere riscul mai scăzut de recidivă (în comparație cu boala mai avansată). Pacientele cu boală în stadiul I au fost, de asemenea, incluse în unele studii randomizate care au testat regimuri triple sau cvaduple,^{773,780,795,796} dar toxicitatea suplimentară a acestor regimuri, fără un impact clar asupra eficacității, face ca opțiunile să fie nepotrivite pentru stadiul I.

Tabelul 8. IV Chimioterapie: regimuri recomandate pentru stadiul I, toate tipurile de cancer epitelial^{a,b}

Denumire scurtă regim	Dozare detaliată pe ciclu ^c	Lungimea ciclului, săptămâni	# Cicluri	Categorie ^d	Categoria de preferințe	Studii randomizate
Paclitaxel 175/ carboplatin	Paclitaxel 175 mg/m ² IV timp de 3 ore, urmat de carboplatin AUC 5–6 ^e IV timp de 30–60 de minute în Ziua 1	3	Seros de grad ridicat: 6 Toate celelalte: 3	2A	Preferat	ICON3 ⁷⁷³ GOG-157 ^{801,802} du Bois, 2010 ⁷⁸⁰ SCOTROC1 ⁷⁶⁵ MITO-2 ⁷⁶⁴ MITO-7 ⁷⁵⁷ ICON8 ^{758,759}



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Carboplatin/ doxorubicin liposomal	Carboplatin AUC 5 IV timp de 30–60 de minute + doxorubicin liposomal pegilat 30 mg/m ² IV timp de 1 oră ^f	4	Seros de grad ridicat: 6 Toate celelalte: 3	2A	Alte recomandări	MITO-2 ⁷⁶⁴
Docetaxel/ carboplatin	Docetaxel 60–75 mg/m ² IV timp de 1 oră, urmat de carboplatin AUC 5–6 IV timp de 30–60 de minute în Ziua 1	3	Seros de grad ridicat: 6 Toate celelalte: 3	2A	Alte recomandări	SCOTROC1 ⁷⁶⁵

AUC, aria sub curbă; IV, intravenos.

- ^a Include carcinomul seros de grad ridicat, endometrioid de grad 2/3, carcinomul cu celule clare; stadiul IC doar pentru carcinomul mucinos, seros de grad scăzut și endometrioid de grad 1.
- ^b Aceste opțiuni se adresează în principal pacienților cu vârsta ≤70 de ani, cu o stare de performanță bună și fără comorbidități. Pentru paciențele cu vârsta >70 de ani, cu un scor de performanță slab sau cu comorbidități, a se vedea opțiunile de tratament alternative discutate în secțiunea intitulată *Opțiuni pentru paciențele cu vârsta >70 de ani, cu comorbidități sau cu un scor de performanță slab*.
- ^c Este posibil ca timpii de perfuzie să trebuiască să fie ajustați pentru paciențele cu reacție(ii) de hipersensibilitate anterioară(e). A se vedea *Gestionarea reacțiilor medicamentoase* din algoritm.
- ^d Categoria NCCN de evidențe și consens.
- ^e Rețineți că dozarea carboplatinului poate fi revizuită pe baza modificărilor metodologiei privind creatinina serică (A se vedea declarația FDA privind dozarea carboplatinului). AUC de 5 până la 6 pentru carboplatin reflectă tratamentul contemporan.
- ^f Pentru primul ciclu de doxorubicin liposomal pegilat, perfuzați la 1 mg/min și asigurați-vă că pacienta nu are nicio reacție.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Opțiuni de chimioterapie adjuvantă pentru pacientele cu vârstă avansată și/sau cu comorbidități

Chimioterapia sistemică adjuvantă este considerată o componentă esențială a îngrijirii pacientelor cu cancer ovarian, al trompelor uterine sau cu cancer peritoneal primar. Pentru majoritatea pacientelor cu tipuri de cancer epitelial și cu boală în stadiul I, terapia sistemică de primă linie constă, în general, din chimioterapie intravenoasă (IV) pe bază de platină, paclitaxel 175 mg/m² și carboplatin aria sub curbă (AUC) 5–6 la fiecare 3 săptămâni, recomandate în ghiduri ca regim preferat. Chimioterapia IV pe bază de platină cu sau fără bevacizumab este, de asemenea, o opțiune recomandată pentru terapia sistemică de primă linie pentru cele cu boală în stadiile II–IV. În plus, regimurile alternative (cum ar fi chimioterapia IV/intraperitoneală [IP] pe bază de platină sau terapia cu hormon) sunt recomandate ca opțiuni, în funcție de subtipul de cancer, de caracterul complet al intervenției chirurgicale inițiale și de stadiul bolii. Vă rugăm să consultați OV-C 5 din 11, OV-C 6 din 11 și OV-C 7 din 11 din secțiunea *Principiile terapiei sistemice* a ghidurilor de la <http://www.NCCN.org>, pentru o listă completă a opțiunilor de terapie sistemică primară recomandate pentru cancerul ovarian epitelial, al trompelor uterine sau peritoneale primare.

Din nefericire, pacientele cu vârstă avansată (≥70 de ani) și/sau comorbidități pot fi mai puțin susceptibile de a tolera anumite regimuri de chimioterapie combinată, ceea ce duce la întreruperea tratamentului înainte de finalizarea acestuia.^{771,798,803-805} De exemplu, pacientele cu vârstă de 70 de ani sau mai în vârstă care urmează un tratament pe bază de paclitaxel/carboplatin pot prezenta un risc mai mare de neutropenie febrilă, anemie, diaree, astenie, evenimente tromboembolice sau hipertensiune arterială (asociate cu bevacizumab).^{771,803} Studiile au sugerat că riscul de toxicitate severă, de întrerupere a chimioterapiei adjuvante și chiar de supraviețuire generală (OS) mai slabă poate fi corelat cu vârsta crescută (chiar și în rândul persoanelor în vârstă); starea

funcțională sau depresia la momentul inițial (cuantificată prin Scala de anxietate și depresie din spital [HADS]), scorul activităților de viață zilnică (ADL), scorul activităților instrumentale de viață zilnică (IADL) și scorul activităților sociale); limfopenie, hipoalbuminemie și un număr de comedicamente.⁸⁰⁶⁻⁸¹¹

Deoarece pacientele cu vârstă >70 de ani și cele cu comorbidități pot fi intolerante la regimurile de chimioterapie combinată, pentru aceste paciente poate fi adecvată o dozare alternativă a terapiei combinate (A se vedea OV-C 7 din 11). De exemplu, doza de paclitaxel și carboplatin poate fi redusă. Pentru îndrumări cu privire la modul în care poate fi evaluată potențiala toxicitate a chimioterapiei, vă rugăm să consultați NCCN Guidelines pentru oncologia adultelor în vârstă (disponibil la <http://www.NCCN.org>).

Versiunile anterioare ale ghidurilor recomandau monoterapia cu carboplatin ca opțiune pentru pacientele cu vârstă >70 și/sau pentru cele cu comorbidități. Deși această recomandare se baza pe dovezile clinice din mai multe studii,^{773,795,808-810} niciunul dintre studii nu a fost un studiu randomizat, conceput în mod specific pentru a evalua carboplatinul monoagent la pacientele cu vârstă >70 ani și/sau la pacientele cu comorbidități.

Mai recent, Elderly Women with Ovarian Cancer (EWOC)-1, un studiu randomizat de fază 2, deschis, a evaluat monoterapia cu carboplatin (AUC 5–6, la fiecare 3 săptămâni [q3w]) alături de alte două regimuri de asociere cu carboplatin (paclitaxel săptămânal 60 mg/m² + carboplatin AUC 2 sau paclitaxel standard 175 mg/m²/carboplatin q3w) la 120 de paciente în vârstă de 70 de ani sau mai în vârstă cu cancer ovarian epitelial în stadiul III/IV, cancer ovarian epitelial, cancer al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar.⁸¹² Pentru eligibilitatea în acest studiu a fost necesar, de asemenea, un scor de vulnerabilitate geriatrică (GVS) de 3 sau mai mare; GVS este un instrument care a fost dezvoltat pentru a

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

identifica pacientele cu vârsta >70 de ani vulnerabile cu cancer ovarian avansat.⁸⁰⁸ Pacientele cu un scor GVS de 3 sau mai mare sunt susceptibile de a se confrunța cu o supraviețuire mai slabă, cu o finalizare mai mică a tratamentului și cu toxicitate.

Datele din acest studiu au sugerat că monoterapia cu carboplatin a fost asociată cu rezultate semnificativ mai proaste decât regimurile de terapie combinată cu carboplatin la această populație de pacienți.⁸¹² OS medie a fost de 7,4 luni (95% CI, 5,3–32,2) în grupul de monoterapie cu carboplatin, în timp ce OS medie a fost de 17,3 luni (95% CI, 10,8–32,2) în grupul carboplatin-paclitaxel săptămânal și nu a fost atinsă în grupul carboplatin-paclitaxel la fiecare 3 săptămâni. Raportul de risc (HR) pentru supraviețuirea generală inferioară a grupului de carboplatin în monoterapie față de grupul de carboplatin-paclitaxel la 3 săptămâni a fost de 2,79 (CI 95%, 1,57–4,96; $P < 0,001$). Au fost raportate incidențe mai mari de trombocitopenie și de anemie de gradul 3 sau mai mare în grupul de monoterapie cu carboplatin decât în grupurile de terapie combinată cu carboplatin. În schimb, au fost raportate rate mai mari de evenimente adverse gastrointestinale de grad scăzut, neuropatie și alopecie în cele două grupuri de asociere cu carboplatin.

Din cauza rezultatelor mai slabe în materie de supraviețuire asociate cu monoterapia cu carboplatin în comparație cu regimurile de asociere cu carboplatin, studiul a fost încheiat prematur, la recomandarea comitetului independent de monitorizare a datelor.⁸¹² Prin urmare, pe baza acestor date, comitetul NCCN nu mai recomandă monoterapia cu carboplatin ca opțiune pentru pacientele cu vârsta >70 de ani și/sau cele cu comorbidități, deoarece tratamentul combinat cu carboplatin este considerat regimul standard de chimioterapie de primă linie pentru această populație.

Următoarele regimuri sunt recomandate în ghiduri ca opțiuni pentru cele cu vârstă >70 de ani și/sau pentru cele cu comorbidități (OV-C 7 din 11):

- Paclitaxel 135 mg/m² IV + carboplatin AUC 5 IV administrat la fiecare 21 de zile timp de 3 până la 6 cicluri, în funcție de stadiu și de subtipul de cancer⁸¹⁰
- Paclitaxel 60 mg/m² IV, urmat de carboplatin AUC 2 IV în zilele 1, 8 și 15, repetare la fiecare 21 de zile timp de 6 cicluri^{757,812,813}

Această din urmă opțiune poate fi luată în considerare și pentru pacientele cu o stare de performanță slabă. Vă rugăm să consultați secțiunea *Principii ale terapiei sistemice* din ghid, pentru o listă completă a schemelor de terapie primară recomandate și a recomandărilor de dozare pentru cancerul ovarian, ale trompelor uterine și peritoneale primare.

Număr de cicluri

Recomandările privind numărul de cicluri de tratament variază în funcție de stadiul bolii. Membrii comitetului au avut o discuție amplă cu privire la numărul de cicluri de chimioterapie care trebuie recomandat pentru pacientele cu boală în stadiu avansat. Nu există dovezi care să confirme că sunt necesare mai mult de 6 cicluri de chimioterapie combinată pentru chimioterapia inițială. Studiile randomizate timpurii au arătat că pacientele tratate cu 8 sau 10 cicluri de chimioterapie adjuvantă de primă linie pe bază de platină IV au avut o supraviețuire similară, dar au prezentat o toxicitate mai slabă decât cei tratați cu doar 5 cicluri.^{814,815} Pentru regimurile recomandate în NCCN Guidelines (pentru chimioterapia IV postoperatorie de primă linie), majoritatea studiilor randomizate de fază III de susținere au testat 6 cicluri de tratament (A se vedea Tabelul 5, Tabelul 6 și Tabelul 7). Deși comparațiile între studii trebuie interpretate cu prudență, cele câteva studii care au utilizat mai mult de 6 cicluri,^{776,777,781,782} nu par să prezinte rezultate mai bune decât cele care au utilizat 6 cicluri. De asemenea, s-a observat că printre cele două studii care au arătat o eficacitate îmbunătățită cu cisplatin/paclitaxel în prima linie față de cisplatin/ciclofosfamidă la pacientele cu cancer ovarian avansat, studiul ulterior care a permis continuarea dincolo de 6 cicluri, până la 9 cicluri, a raportat un efect mai mic al tratamentului (asupra PFS și OS) și a avut rate mai mari de neurotoxicitate, sugerând că este puțin probabil ca tratamentul dincolo de 6 cicluri să ofere un beneficiu clinic suplimentar.^{791,792} Un studiu randomizat (NCT00102375) a arătat că adăugarea a 4 cicluri de topotecan după 6 cicluri de carboplatin/paclitaxel nu a îmbunătățit PFS sau OS sau chiar răspunsul în rândul celor cu boală măsurabilă (Tabelul 6).⁷⁷⁶ Studiul randomizat de fază III GOG-157 a comparat 3 versus 6 cicluri de paclitaxel/carboplatin ca chimioterapie IV postoperatorie de primă linie pentru pacientele cu cancer ovarian epitelial în stadiul I–II cu risc ridicat, definit ca fiind în stadiul IA/IB cu grad 3 sau cu celule clare sau în stadiul IC/II cu orice grad.^{801,802} Pentru populația cu intenție de tratament (ITT), numărul de cicluri nu a avut un impact

semnificativ asupra supraviețuirii fără recidivă (RFS) sau asupra OS, în timp ce 6 cicluri a fost asociat cu rate mai mari de neurotoxicitate de gradul 3–4, cu granulocitopenie de gradul 4 și cu anemie de gradul 2–4.^{801,802} După o medie de 91 de luni de urmărire, analiza exploratorie în funcție de tipul de cancer a arătat că 6 cicluri (față de 3) au fost asociate cu o îmbunătățire semnificativă a RFS pentru pacientele cu histologie seroasă (HR, 0,30; 95% CI, 0,13–0,72; $P = 0,007$), dar acest efect nu a fost observat pentru nici un alt subtip de cancer (adică endometrioid, cu celule clare, mucinos), iar numărul de cicluri nu a avut un impact semnificativ asupra OS pentru niciun subgrup.⁸⁰² Pe baza acestor date, NCCN Guidelines recomandă 6 cicluri de chimioterapie adjuvantă IV pentru carcinomul seros de grad ridicat în stadiul I, 3 cicluri pentru alte cancere epiteliale în stadiul I și 6 cicluri pentru boala epitelială în stadiile II–IV (indiferent de tipul de tumoră).

Toxicitate

Toate aceste regimuri au profiluri de toxicitate diferite. Regimul docetaxel/carboplatin este asociat cu un risc crescut de neutropenie; regimul paclitaxel/carboplatin IV este asociat cu un risc crescut de neuropatie periferică senzorială; iar paclitaxel dozat este asociat cu un risc crescut de anemie și scăderea QOL.^{760,762,764,765} Rețineți că nu există agenți care să prevină neuropatia periferică indusă de chimioterapie.⁸¹⁶

Agenți țintiți

Bevacizumab în contextul terapiilor de primă linie

Două studii randomizate de fază 3, GOG-0218 și ICON7, au testat efectele adăugării bevacizumabului în timpul chimioterapiei combinate pe bază de platină de primă linie și ca tratament de întreținere cu un singur agent după chimioterapia de primă linie (pentru pacientele care nu au progresat în timpul tratamentului inițial cu chimioterapie + bevacizumab).⁸¹⁷⁻⁸¹⁹ Conceptul de studiu și rezultatele acestor studii sunt rezumate în Tabelul 10.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tabelul 10. Bevacizumab în contextul terapilor de primă linie: Studii controlate randomizate de fază 3

A. Rezumatul rezultatelor									
Studiu	Paciente ^a	Chimioterapie de primă linie ^b → Întreținere	n	F/u, mo ^c	PFS medie (luni), HR [95% CI], valoare P ^d	OS medie (luni), HR [95% CI], valoare P ^d	AEs G3-4	AEs G5	Dc'd AEs ^e
GOG-0218 NCT00262847 Burger 2011 ⁸¹⁷	Stadiul III incomplet rezectat (34% ≤1 cm, 40% >1) sau stadiul IV (26%) Boală reziduală, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: ⁵²⁸ 5%/41%/54% Tipul cancerului: 85% seros Gradul tumorii 3: 73%	Brațul 1: carbo/pac/placebo → placebo	625	19,4 ^f	10,3	39,3	NR	1,0%	12%
		Brațul 2: carbo/pac/bev → placebo	623		11,2 0,908 P = 0,16 [0,795–1,040]	38,7 1,036 P = 0,76 [0,827–1,297]	NR	1,6%	15%
		Brațul 3: carbo/pac/bev → bev	625		14,1 0,717 ^f P < 0,001 [0,625–0,824]	39,7 0,915 ^f P = 0,45 [0,727–1,152]	NR	2,2%	17%
GCIG ICON7 Perren 2011 ⁸¹⁸ Oza 2015 ⁸¹⁹	Etapă timpurie cu risc ridicat (I–IIA și celulă clară sau Grad 3; 9%), IIB–IIIB (21%) sau IIIC–IV (70%) Boală reziduală, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: 48%/24%/26% Tipul cancerului: 69% seros Gradul tumorii 3: 72%	Brațul 1: carbo/pac → niciunul	764	48,6	17,5	58,6	54%	1%	NR
		Brațul 2: carbo/pac/bev → bev	764	48,8	19,9 0,93 ^g P = 0,25 [0,83–1,05]	58,0 0,99 ^g P = 0,25 [0,85–1,14]	65%	1%	NR

B. Regimuri de tratament

Studiu	Tratamente
GOG-0218	Brațul 1: Carboplatin AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m ² IV, q3weeks × cicluri 1–6 Brațul 2: Carboplatin AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m ² IV, q3weeks × cicluri 1–6 + bevacizumab 15 mg/kg q3weeks × cicluri 2–6 Brațul 3 ^h : Carboplatin AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m ² IV, q3weeks × cicluri 1–6 + bevacizumab 15 mg/kg q3weeks × cicluri 2–6 → bevacizumab de întreținere 15 mg/kg q3weeks × cicluri 7–22
GCIG ICON7	Brațul 1: Carboplatin AUC 5–6 + paclitaxel 175 mg/m ² , q3weeks × 6 cicluri Brațul 2 ^h : Carboplatin AUC 5–6 + paclitaxel 175 mg/m ² , q3weeks × 6 cicluri + bevacizumab 7,5 m/kg q3weeks × 5–6 cicluri (ciclu omis 1, dacă <4 săptămâni de la intervenția chirurgicală) → bevacizumab de întreținere 7,5 m/kg q3weeks × 12 cicluri

AE, evenimente adverse; AUC, aria sub curbă; carbo, carboplatin; bev, bevacizumab; dc'd, întrerupt; f/u, urmărire; G, grad; HR, raport de risc; mo, luni; NR, nu este raportat; OS, supraviețuire generală; pac, paclitaxel; PFS, supraviețuire fără progresie; q3weeks, la fiecare 3 săptămâni; R0, fără boală reziduală vizibilă.

^a Toate pacientele au avut cancer ovarian epitelial confirmat histologic, cancer peritoneal primar sau cancer de trompă uterină.

^b Toate pacientele au fost tratate prin intervenție chirurgicală urmată de chimioterapie.

^c Durata medie de urmărire, în luni.

^d HR și valorile P sunt pentru comparație cu brațul de control (brațul 1).

^e Paciente care au întrerupt tratamentul din cauza AE.

^f Analiza multivariată a rezultatelor GOG-0218 după o durată medie de urmărire de 73,2 luni a confirmat că a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește PFS între brațul 1 și brațul 3 (HR [95% CI], 0,74 [0,65–0,84]; P < 0,001) și niciun impact semnificativ asupra OS (HR [95% CI], 0,87

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

[0,75–1,0]; $P = 0,053$).⁸²⁰ Rezultatele urmăririi pe termen lung după o durată medie de 102,9 luni nu au confirmat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește OS între controlul (OS mediană, 40,8 luni) și brațul 2 (OS mediană, 40,8 luni; HR, 1,06; CI 95%, 0,94–1,20) sau brațul 3 (OS mediană, 43,4 luni; HR, 0,96; CI 95%, 0,85–1,09).⁸²¹ Analiza exploratorie a supraviețuirii specifice bolii a dat rezultate similare. Analiza subgrupurilor nu a arătat diferențe dependente de tratament în ceea ce privește OS pentru pacientele cu boală în stadiul III, dar a dat rezultate interesante pentru pacientele cu boală în stadiul IV. Brațele 1 și 2 nu au avut nicio diferență semnificativă în ceea ce privește OS, dar brațul 3 a prezentat o OS semnificativ mai lungă comparativ cu brațul 1 (42,8 luni față de 32,6 luni; HR, 0,75; CI 95%, 0,59–0,95).⁸²¹

^g Analiza primară a GCIG ICON7 după o perioadă medie de urmărire de 19,4 luni a arătat o îmbunătățire a PFS cu bevacizumab (HR [95% CI], 0,81 [0,70–0,94]; $P = 0,004$). Atât PFS, cât și OS au prezentat o non-proporționalitate, cu diferențe maxime dependente de tratament pentru PFS și OS între 12 și 18 luni.⁸¹⁸

^h Regimul recomandat în NCCN Guidelines ca opțiune pentru pacientele cu stadii II–IV recent diagnosticate, după o intervenție chirurgicală citoreductivă.

Bevacizumab în contextul terapiilor de primă linie: Eficacitate

În cadrul GOG-0218, deși PFS a fost similară pentru pacientele tratate cu carboplatin/paclitaxel (brațul 1, control) față de cele cărora li s-a administrat și bevacizumab în timpul tratamentului inițial (brațul 2, carboplatin/paclitaxel/bevacizumab), pacientele tratate cu carboplatin/paclitaxel/bevacizumab urmat de întreținere cu bevacizumab cu un singur agent (brațul 3) au avut o îmbunătățire cu 3 luni a PFS medii în comparație cu brațul de control (a se vedea Tabelul 10A).^{817,820} OS nu a fost semnificativ diferită în toate cele trei brațe (Tabelul 10A), chiar și după urmărirea pe termen lung.^{817,820,821} Cu toate acestea, efectele tratamentului asupra PFS și asupra OS au fost neproportionale în timp, cu toate acestea, cu cea mai mare diferență între brațe în jurul a 15 luni, iar curbele Kaplan-Meier converg din nou aproximativ 9 luni mai târziu. Rezultatele de la ICON7 au fost similare, rezultatele analizei primare (urmărire medie de 19,4 luni) arătând un PFS mai lung cu carboplatin/paclitaxel/bevacizumab, urmat de o terapie de întreținere cu bevacizumab cu un singur agent (Brațul 2) în comparație cu carboplatin/paclitaxel împreună (Brațul 1).⁸¹⁸ Cu toate acestea, analizele după o urmărire mai lungă (în medie 48,9 luni) nu au arătat diferențe semnificative dependente de tratament în ceea ce privește PFS sau OS (Tabelul 10A).⁸¹⁹ Din nou, efectele au fost neproportionale în timp, diferențele dependente de tratament în ceea ce privește PFS și OS crescând până la un vârf între 12 și 18 luni, iar curbele Kaplan-Meier convergând ulterior.⁸¹⁹

Atât pentru GOG-0218, cât și pentru ICON7, rezultatele obținute cu paclitaxel/carboplatin/bevacizumab în faza inițială, plus administrarea de bevacizumab ca agent unic de întreținere (Brațul 3 în GOG-0218, Brațul 2 în ICON7) au fost comparate cu controlul (paclitaxel/carboplatin singur, Brațul 1) pentru o varietate de subgrupuri de paciente, pentru a stabili dacă există grupuri speciale de paciente care beneficiază de bevacizumab. Rezultatele obținute în cadrul ambelor studii au arătat că pacientele cu caracteristici asociate cu un prognostic nefavorabil tind să obțină un beneficiu mai mare din adăugarea bevacizumabului.⁸¹⁷ Analizele datelor din GOG 0218 au arătat că bevacizumab a îmbunătățit OS la pacientele cu boală în stadiul IV și la pacientele cu ascită, un alt grup cu risc ridicat (mai susceptibile de a avea un scor de performanță slab, histologie seroasă de grad ridicat, nivel mediu mai ridicat de CA-125 înainte de tratament și citoreducere chirurgicală suboptimală).⁸²⁰⁻⁸²² Pentru ICON7, deși după urmărirea pe termen lung (în medie 48,9 luni) nu au existat efecte semnificative ale bevacizumabului asupra PFS sau asupra OS pentru populația totală, analizele de subgrup au identificat un grup cu risc ridicat pentru care bevacizumab a îmbunătățit atât PFS (PFS mediu pentru Brațul 1 vs. Brațul 2: 10,5 vs. 16,0 luni; HR, 0,73 [95% CI, 0,61–0,88]; $P = 0,001$) și OS (OS mediu pentru Brațul 1 vs. Brațul 2: 30,2 vs. 39,7 luni; HR, 0,78 [CI 95%, 0,63–0,97]; $P = 0,03$).⁸¹⁹ Acest grup cu risc ridicat le-a inclus pe cele cu stadiu IV, stadiu III inoperabil sau stadiu III cu reducere suboptimală a volumului (boală reziduală >1 cm). Analizele exploratorii sugerează că stadiul poate fi mai important decât gradul de

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

boală reziduală pentru identificarea pacientelor care pot beneficia de bevacizumab.⁸²³ Deși dimensiunile eșantioanelor au fost mici, analizele nu au constatat niciun impact semnificativ al bevacizumabului asupra OS pentru următoarele subgrupuri: carcinom cu celule clare, boală de grad ridicat de stadiu scăzut și seroasă de grad scăzut.⁸¹⁹

O analiză exploratorie a GOG-0218, care a inclus 1195 de paciente cu probe de ADN care au putut fi secvențiate, a arătat că prezența mutațiilor în genele *BRCA1*, *BRCA2* sau în genele de reparare a recombinării omoloage (HRR) non-*BRCA* a fost asociată cu o durată mai lungă de supraviețuire în timp și de viață în raport cu pacientele fără mutații în aceste gene, chiar și după ajustarea pentru tratament, stadiu, dimensiunea bolii reziduale și starea de performanță la momentul inițial.⁸²⁴ Pentru pacientele fără mutații în oricare dintre aceste gene, adăugarea bevacizumabului (la chimioterapia inițială și ca întreținere) a fost asociată cu o îmbunătățire a PFS (PFS medie pentru brațul 1 față de brațul 3: 10,6 vs. 15,4 luni; HR, 0,71 [95% CI, 0,60–0,85]; $P = 0,0001$). Acest efect al tratamentului asupra PFS nu a fost observat în grupul de paciente cu mutații în *BRCA1/2* sau într-o genă HRR non-*BRCA*. Aceste constatări sunt în concordanță cu cele din alte analize exploratorii care sugerează că pacientele cu un prognostic mai slab pot obține cele mai multe beneficii de pe urma bevacizumabului.⁸²⁴ Cu toate acestea, statutul de mutație nu a modificat în mod semnificativ efectul bevacizumabului asupra PFS, astfel încât aceste date sunt insuficiente pentru a susține utilizarea statutului de mutație pentru a identifica pacientele care ar putea beneficia de bevacizumab de primă linie și de întreținere.

Siguranța Bevacizumab și calitatea vieții

Pe baza studiilor anterioare, toxicitățile care pot apărea la pacientele tratate cu bevacizumab și care sunt deosebit de îngrijorătoare, pot necesita intervenții și conduc adesea la întreruperea tratamentului includ următoarele: durere (grad ≥ 2), neutropenie (grad ≥ 4), neutropenie febrilă,

trombocitopenie, hemoragii (grad ≥ 2 ; diverse tipuri), hipertensiune arterială (grad ≥ 2), tromboembolism (grad ≥ 3 , diverse tipuri), evenimente GI (perforații, abcese și fistule), sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă, leziuni renale și proteinurie (grad ≥ 3) și întreruperea plăgilor. Atât în GOG-0218, cât și în ICON7, următoarele tipuri de toxicități au fost mai frecvente în brațul bevacizumab: sângerare, hipertensiune, proteinurie, evenimente tromboembolice (grad ≥ 3), perforații GI (grad ≥ 3) și complicații de vindecare a plăgilor.^{817,818} Pentru unele dintre acestea, diferența dintre brațe a fost mai mică decât era de așteptat. Neutropenia a apărut cu rate similare între brațe, iar sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă a apărut în GOG-0218 doar în brațele cu bevacizumab.

Datele atât de la GOG-0218, cât și de la ICON7 au arătat că majoritatea toxicităților s-au dezvoltat în timpul fazei de chimioterapie a tratamentului, deși au existat câteva AE îngrijorătoare care au continuat să se dezvolte în timpul fazei de menținere a bevacizumabului, inclusiv hipertensiune arterială, durere de grad ridicat, proteinurie și tromboembolism.⁸¹⁷ Analizele exploratorii au încercat să identifice factorii care ar putea fi asociați cu un risc crescut de AE asociate bevacizumabului.^{825,826} Analiza AE legate de GI în GOG-0218 a identificat boala inflamatorie intestinală (IBD) și rezeția intestinală la intervenția chirurgicală primară ca fiind asociate cu un risc crescut de perforație de grad ≥ 2 , fistulă, necroză sau hemoragie.⁸²⁵ O altă analiză a GOG-0218 a raportat că pacientele tratate cu bevacizumab au avut rate mai mari de readmisie și a remarcat că majoritatea readmisiilor au loc în primele 40 de zile după intervenția chirurgicală, dar după ce a fost administrat primul ciclu de chimioterapie.⁸²⁶ Alți factori asociați cu rate crescute de readmisie (în toate brațele de tratament) includ nivelul inițial al CA-125, stadiul bolii, intervenția chirurgicală care a implicat rezeția intestinului, boala reziduală, ascita, indicele ridicat de masă corporală și scorul slab de performanță. Deși un timp mai scurt până la începerea chimioterapiei

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

după intervenția chirurgicală a fost asociat cu rate mai mari de readmisie,⁸²⁶ un timp de inițiere mai mare de 25 de zile a fost asociat cu OS mai slab (în toate brațele de tratament).⁵²⁸

Atât GOG-0218, cât și ICON7 au raportat unele diferențe mici, dar semnificative din punct de vedere statistic, între brațele de tratament în ceea ce privește măsurile globale ale QOL. Analizele GOG-0218 au arătat că QOL s-a îmbunătățit într-o oarecare măsură pe parcursul studiului în toate brațele (scorurile FACT-O TOI s-au îmbunătățit de la ~67–68 la ~76–68).^{817,827} Rezultatele au arătat QOL ușor mai slab pentru pacientele tratate cu bevacizumab în timpul fazei de chimioterapie (scoruri FACT-O TOI ≤ 3 puncte mai mici decât pentru placebo; $P < 0,001$), dar această diferență nu a persistat în faza de întreținere.^{817,827} Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește scorurile QOL pentru pacientele tratate cu bevacizumab doar în timpul chimioterapiei (brațul 2) față de bevacizumab în timpul chimioterapiei plus întreținere (brațul 3),⁸²⁷ ceea ce susține și mai mult ideea că întreținerea cu bevacizumab nu a avut impact asupra QOL. Pentru scorurile FACT-O TOI, s-a sugerat că pragul pentru diferențe semnificative din punct de vedere clinic este de 5–7 puncte. Rezultatele din ICON7 au arătat că pentru ambele brațe, QOL s-a îmbunătățit într-o oarecare măsură pe parcursul studiului, atât în timpul fazei de chimioterapie, cât și în timpul fazei de întreținere.^{818,828} Cu toate acestea, aceste creșteri au fost mai mici în brațul bevacizumab (brațul 2), astfel încât scorurile QOL au fost mai bune în brațul de control (brațul 1) față de brațul bevacizumab (brațul 2) la sfârșitul chimioterapiei (săptămâna 18; diferență medie a scorului QLQ-C30 de 6,1 puncte; $P < 0,0001$) și la sfârșitul fazei de întreținere (săptămâna 54; 6,4 puncte; $P < 0,0001$).⁸²⁸ Deși diferențele dintre cele două brațe (în favoarea placebo) au fost prezente în mod constant și semnificative din punct de vedere statistic, nu este clar dacă acestea sunt

semnificative din punct de vedere clinic, deoarece pragul pentru semnificația clinică este o chestiune de dezbatere, iar unii au susținut că acesta trebuie să fie de 10 puncte.

Recomandările NCCN

Pe baza rezultatelor GOG-0218 și ICON7, NCCN Guidelines includ regimurile care conțin bevacizumab ca opțiuni pentru chimioterapia de primă linie după o intervenție chirurgicală citoreductivă (Tabelul 11). Regimurile recomandate sunt cele utilizate în aceste studii, care constau în carboplatin/paclitaxel/bevacizumab inițial, urmat de întreținere cu bevacizumab (prezentate în Tabelul 10B, în nota de subsol h și în Tabelul 11). În ambele aceste studii, tratamentul a fost întrerupt la progresia bolii, astfel încât ghidurile recomandă întreținerea cu bevacizumab ca agent unic numai pentru cele care nu au progresat în timpul celor 6 cicluri de carboplatin/paclitaxel/bevacizumab inițiale (a se vedea *Tratament postprimar: terapie de întreținere* în secțiunea *Cancerul ovarian epitelial/Cancerul trompelor uterine/Cancerul peritoneal primar a algoritmului*). Având în vedere că GOG-0218 a constatat că pacientele tratate cu carboplatin/paclitaxel/bevacizumab în prima linie fără întreținere cu bevacizumab ca agent unic nu au avut rezultate îmbunătățite în comparație cu controlul (carboplatin/paclitaxel), observarea nu este o opțiune recomandată pentru pacientele cu răspuns sau cu boală stabilă după terminarea unui regim de primă linie care conține bevacizumab (A se vedea cele două căi inferioare din *Tratamentul postprimar: terapie de întreținere* din algoritm). În prezent, nu există date care să susțină introducerea bevacizumabului ca terapie de întreținere, dacă bevacizumab nu a fost inclus în regimurile primare inițiale utilizate (A se vedea căile de sus din *Tratamentul postprimar: terapie de întreținere* din algoritm).

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tabelul 11. Opțiuni de bevacizumab/chemoterapie IV recomandate de NCCN pentru stadiile II–IV, toate tipurile de cancer epitelial^{a,b}

Denumire scurtă regim	Dozare detaliată pe ciclu	Lungimea ciclului, săptămâni	# Cicluri ^c	Categorie ^d	Categoria de preferințe	Referințe justificative
Paclitaxel/ carboplatin/ bevacizumab + bevacizumab de întreținere (ICON-7)	Paclitaxel 175 mg/m ² IV timp de 3 ore, urmat de carboplatin AUC 5–6 IV timp de 1 oră și bevacizumab 7,5 mg/kg IV timp de 30–90 de minute Ziua 1	3	5–6	2A	Preferat	ICON-7 Perren 2011 ⁸¹⁸ Oza 2015 ⁸¹⁹
	(Întreținere) bevacizumab 7,5 mg/kg IV timp de 30–90 de minute Ziua 1	3	≤12	BRCA1/2 de tip sălbatic/necunoscut: 2A ^e Mutația BRCA1/2: bevacizumab singur nu este recomandat ^f		
Paclitaxel/ carboplatin/ bevacizumab + bevacizumab de întreținere (GOG-218)	Paclitaxel 175 mg/m ² IV timp de 3 ore, urmat de carboplatin AUC 6 IV timp de 1 oră, plus bevacizumab (ciclurile 2–6) 15 mg/kg IV timp de 30–90 de minute Ziua 1	3	6	2A	Preferat	GOG-0218 Burger 2011 ⁸¹⁷ Tewari, 2019 ⁸²¹
	(Întreținere) bevacizumab 15 mg/kg IV timp de 30–90 de minute Ziua 1	3	≤16	BRCA1/2 de tip sălbatic/necunoscut: 2A ^e Mutația BRCA1/2: bevacizumab singur nu este recomandat ^f		

AUC, aria sub curbă; CR, răspuns complet; IV, intravenos; PR, răspuns parțial.

^a Include carcinomul seros de grad ridicat, endometrioid de grad 2/3, carcinomul cu celule clare; stadiul IC doar pentru carcinomul mucinos, seros de grad scăzut și endometrioid de grad 1.

^b Aceste opțiuni se adresează în principal pacienților cu vârsta ≤70 de ani, cu o stare de performanță bună și fără comorbidități. Pentru pacientele cu vârsta >70 de ani, cu un scor de performanță slab sau cu comorbidități, a se vedea opțiunile de tratament alternative discutate în secțiunea intitulată *Opțiuni pentru pacientele cu vârsta >70 de ani, cu comorbidități sau cu un scor de performanță slab*.

^c Numărul de cicluri recomandat de NCCN.

^d Categoria NCCN de evidențe și consens.

^e Pentru pacientele cu BRCA1/2 de tip sălbatic sau cu statut de mutație necunoscută care se află în CR/PR după chimioterapie plus bevacizumab, opțiunile de întreținere includ bevacizumab singur (categoria 2A) sau bevacizumab + olaparib (categoria 2A). Pentru mai multe informații, a se vedea secțiunea *Opțiuni după chimioterapia de primă linie*.

^f Pentru pacientele cu mutație BRCA1/2 în CR/PR după chimioterapie plus bevacizumab, opțiunile de tratament de întreținere includ: bevacizumab + olaparib (categoria 1), olaparib în monoterapie (categoria 2A) sau niraparib în monoterapie (categoria 2A). Pentru mai multe informații, a se vedea secțiunea *Opțiuni după chimioterapia de primă linie*.

GOG-0218 nu a inclus paciente cu boală în stadiul I–II, iar ICON7 a inclus paciente cu boală în stadiul I–IIA numai dacă au fost considerate „cu risc

ridicat” din cauza diferențierii slabe (grad ridicat) sau din cauza histologiei cu celule clare (Tabelul 10A). Din cauza acestor criterii de intrare și din

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

cauza rezultatelor analizei subgrupurilor care sugerează că bevacizumab ar putea fi benefic doar la pacientele cu boală mai avansată, NCCN Guidelines nu includ regimurile care conțin bevacizumab (inclusiv administrarea de întreținere cu bevacizumab) ca opțiuni pentru boala în stadiul I, ci le recomandă doar pentru paciente cu stadiul II sau mai ridicat.

GOG-0218 și ICON7 au inclus paciente în principal cu cancer ovarian, dar și unele cu cancer primar peritoneal sau al trompelor uterine.^{817,818} Aceste studii au inclus în principal paciente cu histologie seroasă, dar au inclus și paciente cu alte tipuri de cancer (de exemplu, mucinos, cu celule clare, endometrioid). Prin urmare, recomandările NCCN privind utilizarea bevacizumabului ca parte a chimioterapiei de primă linie și a tratamentului de întreținere se aplică pacientelor cu oricare dintre aceste tipuri de cancer epitelial.

Produse biosimilare cu bevacizumabul

În luna septembrie 2017, FDA a aprobat primul biosimilar de bevacizumab, ABP-215, sub denumirea de bevacizumab-awwb, pentru utilizarea în anumite indicații în mai multe tipuri de cancer (de exemplu, cancer colorectal, cancer pulmonar cu celule mici [NSCLC] non-scuamoase, glioblastom, carcinom cu celule renale, cancer de col uterin), dar fără a include nicio indicație în cancerele ovariene, de trompe uterine sau în cancerele peritoneale primare, din cauza exclusivității de reglementare.⁸²⁹⁻⁸³¹ Această aprobare s-a bazat pe date care demonstrează că ABP 215 este suficient de asemănător din punct de vedere structural cu bevacizumab și similar din punct de vedere funcțional pe baza testelor in vitro, pe baza testelor in vivo (modele celulare și preclinice), pe baza datelor farmacocinetice la bărbați adulți sănătoși și pe baza datelor privind eficacitatea și siguranța la pacienții cu NSCLC avansat.^{829,832-838} Aprobarea în alte tipuri de cancer s-a bazat pe extrapolare.^{829,839} În anul 2019, FDA a aprobat un alt biosimilar de bevacizumab, PF-06439535, sub denumirea bevacizumab-bvzr, pentru

aceleași indicații ca bevacizumab-awwb.⁸⁴⁰ Această aprobare s-a bazat pe demonstrarea similitudinii structurale și pe date care arată similitudinea funcțională, inclusiv studii in vivo, studii pe animale, farmacocinetică la subiecți sănătoși și la pacienți cu NSCLC, precum și date privind eficacitatea și siguranța la pacienții cu NSCLC.⁸⁴¹⁻⁸⁴⁵ Mai multe alte produse biosimilare cu bevacizumab sunt în curs de dezvoltare.⁸⁴⁶⁻⁸⁶⁰ Pe baza votului unui Comitet, NCCN Guidelines pentru ovar afirmă că un biosimilar aprobat de FDA este un substitut adecvat pentru bevacizumab, ori de câte ori se recomandă bevacizumab.

Regim intraperitoneal/intravenos

Chimioterapia IP a fost explorată ca o opțiune pentru cancerul ovarian, pe baza ideii că administrarea localizată ar putea îmbunătăți eficacitatea, în special împotriva răspândirii microscopice și împotriva carcinomatozei peritoneale, cu un profil acceptabil de siguranță. Deși rezultatele unor studii randomizate mai mici ($n < 120$) nu au sugerat niciun beneficiu clinic (de exemplu, rata de răspuns, PFS, OS) cu IP/IV în comparație cu regimurile IV,^{861,862} trei studii randomizate mai mari ($n > 400$) la pacientele nou diagnosticate, care nu au primit chimioterapie, cu boală în stadiul III și boală reziduală de 1 cm sau mai puțin după intervenția chirurgicală primară, au comparat regimurile IV cu regimurile IP/IV folosind agenți similari și au constatat că chimioterapia IP/IV a dus la o îmbunătățire a PFS și/sau a OS, cu o semnificație statistică cel puțin la limită (A se vedea GOG-104, GOG-114 și GOG-172 în Tabelul 12).^{724,863,864} Un studiu randomizat de fază II ($n = 218$) la pacientele cu cancer ovarian epitelial în stadiul IIIC–IV cu reducere optimă a volumului a arătat, de asemenea, că administrarea IP/IV a îmbunătățit PFS și OS în comparație cu administrarea doar IV.^{865,866} Rezultatele acestor studii sugerează că administrarea IP/IV crește semnificativ riscul anumitor toxicități hematologice de grad ridicat (de exemplu, granulocitopenie, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie) și al anumitor toxicități non-hematologice (de exemplu, toxicități GI și metabolice, toxicitate renală, dureri



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

abdominale, toxicități neurologice, infecții, oboseală).^{724,863-865,867} Riscul crescut de toxicitate a fost considerat acceptabil, având în vedere îmbunătățirea OS, care a fost mai mare de un an (16 luni) într-unul dintre studii (Tabelul 12).^{724,863,864} Analizele grupate ale datelor GOG-114 și GOG-172 au arătat că regimul IP/IV a fost asociat cu un risc mai scăzut de recidivă în spațiul peritoneal,⁸⁶⁸ iar urmărirea pe termen lung (>10 ani) a arătat un beneficiu semnificativ pentru PFS ($P = 0,01$) și pentru OS ($P = 0,042$), în special după ajustarea altor factori de prognostic ($P = 0,003$ pentru PFS, $P = 0,002$ pentru OS).⁸⁶⁹ Această analiză a arătat, de asemenea, că supraviețuirea se îmbunătățește cu fiecare ciclu de chimioterapie IP.⁸⁶⁹ Deși amploarea bolii reziduale a fost un factor de prognostic pentru rezultat, chimioterapia IP/IV a oferit în continuare un beneficiu PFS, chiar și în rândul celor cu o anumită boală reziduală

grosieră ($>0\text{--}\leq 1$ cm).⁸⁶⁹ Pe baza acestor rezultate, o opțiune IP/IV similară regimului utilizat în GOG-172 a fost adăugată în NCCN Guidelines (Tabelul 13) pentru pacientele cu boală în stadiul III pentru care s-a redus în mod optim volumul (<1 cm rezidual).⁷²⁴ Cele cu boală în stadiul II cu reducere optimă a volumului pot primi, de asemenea, chimioterapie IP, deoarece comitetul NCCN a decis că multe dintre regimurile testate în stadiile III–IV trebuie să fie oferite și pacientelor cu boală în stadiul II. Pacientele cu stadiul II au fost admise în GOG-0252 și într-un alt studiu randomizat (de dimensiuni reduse), deși în ambele studii regimurile IP/IV nu au îmbunătățit semnificativ PFS sau OS în comparație cu regimurile IV.^{862,870} Chimioterapia IP nu este recomandată pentru boala în stadiul I sau IV.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tabelul 12. Chimioterapie IP/IV versus chimioterapie IV bazată pe platină: Studii randomizate

Studiu	Paciente ^a	Terapie sistemică de primă linie ^b	n	Median (luni), HR [95% CI], valoare P ^d		AEs G5	Dc'd AEs ^e
				PFS	OS		
GOG-0104 ⁸⁶³	Stadiul III OC/FTC/PPC: 100%, 0, 0 Tip de cancer, seros/endometrioid/alt tip: 67%/10%/23% Gradul tumorii, 1/2/3: 12%/30%/58% Boală reziduală, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: 26%/73%/0	IP/IV: Ciclofosfamidă 600 mg/m ² IV + cisplatin 100 mg/m ² IP, Q3W x 6 ciclurile	279	NR	49, 0,76 [0,61– 0,96], P = 0,02	1%	9%
		IV: Ciclofosfamidă 600 mg/m ² IV + cisplatin 100 mg/m ² IV, Q3W x 6 ciclurile	267	NR	41	0	5%
GOG-0114 ⁸⁶⁴	Stadiul III OC/FTC/PPC: 100%, 0, 0 Tip de cancer, seros/endometrioid/alt tip: 67%/12%/21% Gradul tumorii, 1/2/3: 12%/40%/48% Boală reziduală, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: 35%/65%/0	IP/IV: Carboplatin AUC 9 IV Q4W x 2 ciclurile; apoi paclitaxel 135 mg/m ² IV, apoi cisplatin 100 mg/m ² IP, Q3W x 6 ciclurile	227	18, 0,78, P = 0,01	63; 0,81, P = 0,05	1%	NR
		IV: Paclitaxel 135 mg/m ² IV + cisplatin 75 mg/m ² IV, Q3W x6 ciclurile	235	22	52	1%	NR
GOG-172 (NCT00003322) ^{724,867}	Stadiul III OC/FTC/PPC: 88%, 0, 12% Tip de cancer, seros/endometrioid/alt tip: 79%/7%/14% Gradul tumorii, 1/2/3: 10%/37%/51% Boală reziduală, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: 63%/37%/0	IP/IV: Paclitaxel 135 mg/m ² IV D1 + cisplatin 100 mg/m ² IP D2 + paclitaxel 60 mg/m ² IP D8, Q3W x6 ciclurile	214	23,8, 0,80 [0,64–1,00], P = 0,05	65,6, 0,75 [0,58–0,97], P = 0,03	2,4%	NR
		IV: Paclitaxel 135 mg/m ² IV D1 + cisplatin 75 mg/m ² IV D2, Q3W x 6 ciclurile	215	18,3	49,7	1,9%	NR
GOG-0252 (NCT00951496) ⁸⁷⁰	Stadiul II/III/IV: 10%/84%/6% OC/FTC/PPC: NR ^c Tip de cancer, seros/endometrioid/alt tip: 83%/1%/16% Gradul tumorii, 1/2/3: NR/≥7%/≥72% Boală reziduală, R0/>0–≤1 cm/>1 cm: 58%/35%/7%	IV/IP pac/carbo bev: paclitaxel 80 mg/m ² IV D1, D8, D15 + carboplatin AUC 6 IP D1, Q3W x 6 cicluri; + bevacizumab 15 mg/kg IV Q3W ciclurile 2–22	518	27,4, 0,925 [0,802–1,07]	78,9, 0,949 [0,799– 1,128]	1,4%	28%
		IV/IP pac/cis/bev: Paclitaxel 135 mg/m ² IV D1 + cisplatin 75 mg/m ² IP D2 + paclitaxel 60 mg/m ² IP D8, Q3W x 6 ciclurile; + bevacizumab 15 mg/kg IV Q3W ciclurile 2–22	521	26,2, 0,977 [0,847–1,13]	72,9, 1,05 [0,884–1,24]	2,0%	29%
		IV pac/carbo/bev: Paclitaxel 80 mg/m ² IV D1, D8, D15 + carboplatin AUC 6 IV D1, Q3W x 6 ciclurile; + bevacizumab 15 mg/kg IV Q3W ciclurile 2–22	521	24,9	75,5	1,6%	24%

AE, eveniment advers; CI, interval de încredere; D, zi (a ciclului); Dc'd, întreruperea tratamentului în cadrul studiului; FTC, cancerul trompelor uterine; G, grad; HR, raport de risc; IP, intraperitoneal; IV, intravenos; NR, nu a fost raportat; OC, cancer ovarian; OS, supraviețuire generală; PFS, supraviețuire fără progresie; PPC, cancer peritoneal primar; Q3W, la fiecare 3 săptămâni; R0, îndepărtarea întregii boli macroscopice.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

^a Toate studiile au înrolat paciente nou diagnosticate, netratate anterior/care nu au primit chimioterapie, cu un tip de cancer epitelial.

^b Toate pacientele au fost tratate prin intervenție chirurgicală urmată de chimioterapie.

^c Procentele pentru fiecare tip de cancer nu au fost raportate, dar criteriile de includere a studiilor au permis OC, FTC și PPC.

^d HR și valorile P sunt pentru comparație cu brațul de control (regim IV).

^e Paciente care au întrerupt tratamentul din cauza AE.

Tabelul 13. Opțiunea de chimioterapie pe bază de platină IP/IV recomandată de NCCN pentru tipurile de cancer epitelial selectate^a, în stadii II–III, cu reducerea optimă a volumului^b

Denumire scurtă regim	Dozare detaliată pe ciclu	Lungimea ciclului, săptămâni	# Cicluri	Categoria ^c	Categoria de preferințe	Studii cu date justificative
IV/IP Paclitaxel/cisplatin	Paclitaxel 135 mg/m ² IV perfuzie continuă pe parcursul a 3 sau 24 de ore Ziua 1; + Cisplatin 75–100 mg/m ² IP Ziua 2 după IV paclitaxel; + Paclitaxel 60 mg/m ² IP Ziua 8	3	6	2A	Utile în anumite circumstanțe	GOG-0172 ⁷²⁴

IP, intraperitoneal; IV, intravenos.

^a Reducerea optimă a volumului este definită ca fiind <1 cm de boală reziduală.

^b Include carcinom seros de grad ridicat, endometrioid de grad 2/3, carcinom cu celule clare.

^c Categoriile NCCN de evidențe și consens.

În studiile mari randomizate care au arătat că IP/IV aduce beneficii, majoritatea pacientelor aveau boală seroasă sau endometrioidă și histologie tumorală de grad ridicat (Tabelul 12), astfel încât nu este clar dacă pacientele cu LCOC vor beneficia de chimioterapie IP/IV. În NCCN Guidelines, carcinomul cu celule clare și carcinosarcomul sunt singurele LCOC-uri pentru care chimioterapia IP/IV este o opțiune recomandată, deoarece aceste tipuri de cancer sunt asociate cu un risc mai mare de rezultate slabe.^{6,871-873} Pacientele cu carcinosarcom nu au fost incluse în studiile randomizate care au testat chimioterapia IP/IV, dar 2% până la 6% dintre paciente aveau carcinom cu celule clare.^{724,863,864,870} Aceste studii au inclus în principal paciente cu cancer ovarian, dar în GOG-172, 12% dintre paciente aveau cancer peritoneal primar. În NCCN Guidelines, regimul IP/IV recomandat este o opțiune indiferent de localizarea primară (ovarian, uterin sau peritoneal primar). Toate persoanele trebuie să fie consiliate cu

privire la beneficiul clinic asociat cu administrarea combinată a chimioterapiei IV și IP înainte de a fi supuse unei intervenții chirurgicale.

Entuziasmul pentru chimioterapia IP/IV a scăzut considerabil din cauza rezultatelor GOG-0252, un studiu randomizat de amputare la pacientele cu boală în stadiul II/III rezecată optim (≤1 cm) sau în stadiul III/IV rezecată suboptimal (>1 cm) (Tabelul 12).⁸⁷⁰ Rezultatele au arătat că în cazul tratamentului combinat cu paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, administrarea IP a carboplatinului nu a îmbunătățit PFS sau OS în comparație cu administrarea IV (Tabelul 12).⁸⁷⁰ Un regim IV/IP paclitaxel/cisplatin/bevacizumab nu a îmbunătățit, de asemenea, PFS pentru OS în comparație cu regimul de control IV paclitaxel/carboplatin/bevacizumab (Tabelul 12).⁸⁷⁰ Aceste rezultate sugerează că având în vedere beneficiul PFS al adăugării bevacizumab

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

(în timpul chimioterapiei și în timpul menținerii), administrarea IP nu îmbunătățește și mai mult rezultatele.

Pentru regimul de chimioterapie IP recomandat (Tabelul 13), paclitaxelul IP a fost perfuzat timp de 24 de ore în cadrul studiului clinic (GOG-172).⁷²⁴ Nu s-a dovedit că o perfuzie de paclitaxel de 3 ore este echivalentă cu o perfuzie de 24 de ore, deși s-a raportat că o perfuzie de 3 ore este mai convenabilă, mai ușor de tolerat și mai puțin toxică.⁸⁷⁴ Rețineți că în toate studiile de susținere și în NCCN Guidelines, regimurile IP includ regimuri IV, astfel încât să poată fi tratată și boala sistemică.

Regimul IP paclitaxel/cisplatin este asociat cu leucopenie, infecție, oboseală, toxicitate renală, disconfort abdominal și neurotoxicitate.^{724,863-865,867} În GOG-172, doar 42% au reușit să finalizeze toate cele 6 cicluri de tratament ale regimului IP;⁷²⁴ cu mai multă experiență, acest procent s-a îmbunătățit în marile centre oncologice.⁸⁷⁵ S-a sugerat că o doză mai mică de cisplatin IP de 75 mg/m² poate contribui la scăderea toxicității.^{874,875} Cu toate acestea, porțiunea de chimioterapie a regimului IV/IP paclitaxel/cisplatin/bevacizumab utilizat în GOG-0252 a fost foarte asemănătoare cu regimul IV/IP paclitaxel/cisplatin utilizat în GOG-172, dar cu o doză mai mică de cisplatin (75 mg/m² vs. 100 mg/m²), și nu a îmbunătățit PFS/OS în raport cu controlul (Tabelul 12).^{724,870} Prin urmare, nu este clar dacă regimul de chimioterapie IV/IP cu o doză mai mică de cisplatin oferă vreun beneficiu în comparație cu administrarea IV.

Înainte de administrarea regimului combinat IP și IV, pacientele trebuie să fie informate cu privire la toxicitățile crescute ale regimului combinat în comparație cu utilizarea chimioterapiei IV singure (mielosupresie crescută, toxicități renale, dureri abdominale, neuropatie, toxicități GI, toxicități metabolice și toxicități hepatice). Paciente care sunt candidate pentru regimul IP cu cisplatin și paclitaxel IP/IV trebuie să aibă o funcție renală normală înainte de a începe, un PS adecvat din punct de vedere medical pe baza toxicităților viitoare ale regimului IP/IV și să nu aibă dovezi

anterioare de probleme medicale care s-ar putea agrava semnificativ în timpul chimioterapiei, cum ar fi neuropatia preexistentă. Motivele pentru întreruperea regimului IP au inclus complicații ale cateterului, greață/vomă/deshidratare și dureri abdominale.⁸⁷⁶ Cele care nu pot finaliza terapia IP trebuie să primească terapie IV. Îngrijirea medicală de specialitate poate contribui la diminuarea complicațiilor.⁸⁷⁷ Administrarea hidratării intravenoase înainte și după chimioterapia IP este o strategie utilă pentru a preveni anumite toxicități (greață, vărsături, dezechilibre electrolitice și toxicități metabolice).⁸⁷⁵ Înainte de a primi cisplatin IP și după administrarea fiecărui ciclu din acest medicament, trebuie administrate IV cantități adecvate de lichide, pentru a preveni toxicitatea renală. După terminarea fiecărui ciclu, pacientele trebuie monitorizate cu atenție pentru mielosupresie, deshidratare, pierderi de electroliti, toxicități terminale ale organelor (cum ar fi afectarea renală și hepatică) și toate celelalte toxicități. După chimioterapie, pacientele au adesea nevoie de lichide intravenoase (5–7 zile) în ambulatoriu, pentru a preveni deshidratarea sau pentru a contribui la tratarea acesteia.

Chimioterapie neoadjuvantă

În NCCN Guidelines pentru cancerul ovarian, *terapia neoadjuvantă* se referă la tratamentul (de exemplu, medicamente și alte tratamente) care se administrează pentru a reduce povara tumorală înainte de intervenția chirurgicală pentru cancer. Beneficiul terapeutic al NACT urmat de IDS rămâne controversat (A se vedea mai jos).^{480,694,878-885}

Pentru cancerul ovarian epitelial în stadiu avansat, inclusiv cancerul trompelor uterine și cancerul peritoneal primar, cele mai bune rezultate au fost observate la pacientele al căror tratament primar a inclus rezeția completă a întregii boli vizibile și chimioterapia combinată.⁸⁶⁸ Prin urmare, NCCN Guidelines recomandă ca tratamentul primar pentru boala presupusă a fi în stadiu avansat să conste în reducerea chirurgicală a volumului adecvat, plus chimioterapie sistemică la majoritatea pacientelor.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Pentru majoritatea pacienților care se prezintă cu suspiciune de cancer ovarian malign în stadiu avansat, de trompă uterină sau de cancer peritoneal primar, intervenția chirurgicală inițială trebuie să includă o histerectomie și o BSO cu stadializare completă și cu reducere a volumului, după caz.^{13,541,588} PDS este abordarea recomandată pentru boala în stadiu avansat, dacă pacienta este candidată pentru intervenție chirurgicală, dacă citoreducerea optimă (boală reziduală <1 cm [R1] și, de preferință, îndepărtarea bolii macroscopice [R0]) pare fezabilă și dacă fertilitatea nu reprezintă o preocupare. NACT cu IDS trebuie luată în considerare pentru paciențele cu boală în stadiu avansat care nu sunt bune candidate pentru PDS din cauza vârstei avansate, fragilității, stării de performanță scăzută, comorbidităților sau bolii care este puțin probabil să fie citoredușă în mod optim. Beneficiul anticipat al NACT ar fi acela de a permite o îmbunătățire medicală și/sau un răspuns clinic care ar crește probabilitatea unei citoreduceri optime la IDS. Paciențele tratate cu NACT și cu IDS trebuie să primească, de asemenea, chimioterapie adjuvantă postoperatorie.

Studiile randomizate care compară NACT față de tratamentul convențional

Mai multe studii prospective randomizate au comparat o abordare NACT (cu IDS și chimioterapie postoperatorie) față de tratamentul convențional (PDS plus chimioterapie postoperatorie; Tabelul 14).^{481-483,639,640} Aceste studii s-au axat pe paciențele cu cancer ovarian, al trompelor uterine sau peritoneal primar FIGO în stadiul IIIC–IV, care a fost considerat improbabil să fie rezecat complet. După cum se arată în Tabelul 14, regimurile NACT testate în aceste studii au constat, de obicei, în 3–4 cicluri de chimioterapie inițială, urmate de IDS cu scopul de citoreducere maximă, urmate de 3–4 cicluri de chimioterapie postoperatorie. Câteva dintre aceste studii (de exemplu, EORTC 55971,⁴⁸³ SCORPION,⁶³⁹ JCOG0602⁴⁸²) au permis IDS în brațul neoadjuvant numai pentru paciențele care prezintă răspuns sau boală stabilă după NACT. Brațele de control din aceste studii au constat în PDS (cu obiectivul de citoreducere maximă) urmată de chimioterapie postoperatorie până la un total de 6-8 cicluri. Regimurile specifice de chimioterapie utilizate în aceste studii sunt prezentate în Tabelul 15.^{481-483,639,640}

Tabelul 14. Studiile randomizate controlate care compară NACT + IDS versus PDS

Studiu	Paciente ^a	Brațe de tratament	Brațul A versus B			
			n	Rezultate chirurgicale	PFS/OS medie, luni	Siguranță
EORTC 55971 NCIC-CTG OV13 NCT00003636 Faza III Vergote 2010 ⁴⁸³ N = 670	FIGO Stadiul IIIC, IV: 76%, 24% Diferențiere slabă: 41% ^b Criterii de intrare: Diagnostic după biopsie ^b	Brațul 1: NACT ×3 cicluri →IDS dacă răspuns/SD →Chimio × ≥3 cicluri →Este permisă o a doua privire Brațul 2: PDS →Chimio ×3 cicluri →Opțiunea IDS dacă răspuns/SD și >1 cm după PDS →Chimio × ≥3 cicluri →Este permisă o a doua privire	334 vs. 336	Timp operator, minute: mediu 180 vs. 165 Boală reziduală: • R0: 51% vs. 19% • ≤1 cm: 81% vs. 42% Deces <28 de zile postop: 0,7% vs. 2,5%	PFS: 12 vs. 12; NS OS: 30 vs. 29; P = 0,01 ^c	Perioperativ și postoperativ (<28 de zile) grad 3–4 AE (NCI CTC 2.0): • Hemoragie: 4,1% vs. 7,4% • Infecții: 1,7% vs. 8,1% • Complicații venoase: 0 vs. 2,6%

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Studiu	Paciente ^a	Brațe de tratament	Brațul A versus B			
			n	Rezultate chirurgicale	PFS/OS medie, luni	Siguranță
CHORUS ISRCTN74802813 Faza III Kehoe 2015 ⁴⁸¹ N = 550	FIGO Stadiul IIIC, IV: 72%, 16% ^d Diferențiere slabă: 77% Criterii de intrare: diagnostic prin imagistică, CA- 125:CEA >25 ^d	Brațul 1: NACT x3 cicluri →IDS →Chimio x3 cicluri Brațul 2: PDS →Chimio x3 cicluri →Opțiunea IDS pentru >1 cm rezidual după PDS →Chimio x3 cicluri	274 vs. 276	Timp operator, minute: mediu 120 vs. 120 Boală reziduală: • R0: 39% vs. 17%; <i>P</i> = 0,0001 • <1 cm: 73% vs. 41%; <i>P</i> = 0,0001 Internare în spital ≤14 zile: 93% vs. 80%; <i>P</i> < 0,0001 Deces <28 de zile postop: <1% vs. 6%; <i>P</i> = 0,001	PFS: 12,0 vs. 10,7; HR, 0,91 (95% CI, 0,76–1,09) OS: 24,1 vs. 22,6; HR, 0,87 (95% CI, 0,72–1,05) ^e	Grad 3–4 AE (CTCAE 3.0): • Postop (<28 de zile): 14% vs. 24%; <i>P</i> = 0,007 • În timpul chimio: 40% vs. 49%; <i>P</i> = 0,0654
SCORPION NCT01461850 Faza III Fagotti 2016 ^{639,886} N = 110	FIGO Stadiul IIIC, IV: 89%, 11% ^f Diferențiere slabă: NR ^f Criterii de intrare: diagnostic după S- LPS ^f	Brațul 1: NACT x3–4 cicluri →IDS, dacă răspuns/SD →Chimio la un total de 6 cicluri Brațul 2: PDS →Chimio x6 cicluri	55 vs. 55	Timp operator, minute: mediu 275 vs. 451; <i>P</i> = 0,0001 Boală reziduală: • R0: 58% vs. 46%; NS • ≤1 cm: 85% vs. 91% Internare în spital, zile: median 6 vs. 12; <i>P</i> = 0,0001 Deces ≤ 30 de zile postop: 0 vs. 4%; NS PDS asociat cu proceduri mai extinse și mai complexe și cu pierderi de sânge ^g	NR	Evenimente chirurgicale secundare de gradul 3–4 (sistemul MSKCC): • ≤30 de zile postop: 6% vs. 53%; <i>P</i> = 0,0001 • 1–6 luni postop: 0 vs. 15%; <i>P</i> = 0,004 • Grad legat de chimio 3– 4 AE (NCI CTC 2.0): 36% vs. 43%; NS
JCOG0602 Faza III Onda 2016 ⁴⁸² N = 301	FIGO Stadiul III, IV: 68%, 32% (IIIC NR) Diferențiere slabă: NR Criterii de intrare: diagnostic prin imagistică plus citologie, ^h CA-125 >200 U/mL, CEA <20 ng/mL	Brațul 1: NACT x4 cicluri →IDS dacă răspuns/SD →Chimio x4 cicluri Brațul 2: PDS →Chimio x4 cicluri →Opțiune IDS dacă rezidual >1 cm după PDS ⁱ →Chimio x4 cicluri	152 vs. 149	Timp operator, minute: mediu 273 vs. 341; <i>P</i> < 0,001 ⁱ Boală reziduală: • R0: 55% vs. 31% • <1 cm: 71% vs. 63% ⁱ Deces legat de intervenția chirurgicală: 0 vs. 0,7%; NS PDS asociat cu intervenții chirurgicale mai extinse și cu pierderi de sânge/ascită ⁱ	NR	Grad 3–4 AE (CTCAE 3.0): • După intervenția chirurgicală: 5% vs. 15%; <i>P</i> = 0,005 • Prima jumătate de chimio: 18% vs. 20%; NS • A doua jumătate de chimio: 12% vs. 9%; NS

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Studiu	Paciente ^a	Brațe de tratament	Brațul A versus B			
			n	Rezultate chirurgicale	PFS/OS medie, luni	Siguranță
Liu 2017 ⁶⁴⁰ N = 108	FIGO Stadiul III, IV: 68%, 32% Grad 2–3: 55% Criterii de intrare: diagnostic prin imagistică, CA-125 seric; confirmat prin biopsie LPS sau prin laparotomie	Brațul 1: NACT IP/IV x2 cicluri →IDS →Chimio IV x6 cicluri Brațul 2: PDS →Chimio IV x6–8 cicluri	58 vs. 50	Timp operator, ore: 2,36 vs. 3,63; $P < 0,001$ Citoreducere cu succes: 74% vs. 46%; $P = 0,0054$ PDS asociat cu pierderi de sânge mai mari ($P < 0,001$)	PFS: 26 vs. 22; NS OS: 62 vs. 51; NS ^j	Efecte secundare chimio (gradul III–IV): NS

Abrevieri: AE, eveniment advers; CA-125, antigenul 125 al cancerului; CEA, antigenul carcinoembrionar; chimio, chimioterapie; HR, raport de risc; IP, intraperitoneal; IV, intravenos; IDS, intervenție chirurgicală de reducere a intervalului; LPS, intervenție chirurgicală laparoscopică; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; NACT, chimioterapie neoadjuvantă; NS, nu este semnificativ diferit (între brațe); NR, nu este raportat; OS, supraviețuire generală; PDS, chirurgie primară de reducere a volumului; PFS, supraviețuire fără progresie; postop, postoperator; R0, îndepărtarea tuturor bolilor macroscopice; SD, boală stabilă; S-LPS; S-LPS; chirurgie laparoscopică de stadializare.

^a Toate studiile au inclus paciente cu cancer ovarian, al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar, inclusiv următoarele tipuri de cancer: seros, mucinos, cu celule clare, endometrioid, nediferențiat sau mixt. SCORPION a exclus pacientele cu histologie la limită.

^b În EORTC 55971, gradul histologic a fost necunoscut pentru 41% dintre paciente. Stadiul și tipul de cancer trebuiau să fie dovedite prin biopsie (ghidată prin imagine sau în timpul laparoscopiei sau laparotomiei). Dacă nu există niciun specimen de biopsie, FNA care să arate adenocarcinomul a fost permisă în anumite împrejurări: masă ovariană pelviană, metastaze în afara pelvisului >2 cm, metastaze ganglionare regionale, dovada stadiului IV sau CA-125:CEA >25. Dacă CA-125:CEA seric ≤25, clisma cu bariu sau colonoscopia, gastroscopia și mamografia trebuiau să fie negative.

^c EORTC 55971, valoarea P a OS a fost pentru non-inferioritate. Analizele post hoc pe subgrupuri au arătat că nu a existat nicio diferență dependentă de tratament în ceea ce privește OS pentru niciunul dintre subgrupurile evaluate pe baza stadiului FIGO, scorului de performanță OMS, tipului histologic sau prezenței/absenței lichidului pleural.⁴⁸³ Analizele pe subgrupuri au arătat că NACT a fost asociat cu o OS mai bună la pacientele cu o boală mai extinsă (stadiul IV cu cea mai mare metastază cu diametrul >45 mm; sau stadiul IVB), iar PDS a fost asociat cu o OS mai bună la pacientele cu o boală mai puțin extinsă (stadiul III, ≤45 mm) și nicio diferență dependentă de tratament în ceea ce privește OS la pacientele cu o extensie intermediară a bolii (stadiul IIIC, >45 mm; sau stadiul IVA).^{583,887}

^d În CHORUS, pacientele au fost incluse dacă au fost suspectate de stadiul FIGO III–IV pe baza probelor imagistice/clinice, dar după intervenția chirurgicală, doar 96% dintre acestea au avut stadiul III–IV confirmat; restul au avut stadiul II sau un stadiu necunoscut. Pentru cele cu un raport CA-125:CEA <25 (2%), carcinomul gastrointestinal trebuia exclus prin imagistică. Doar pacientele din brațul NACT au avut confirmarea histologică/citologică a diagnosticului înainte de tratament. Metodele utilizate pentru confirmarea histologică/citologică în brațul NACT au inclus: laparoscopie (16%), biopsie ghidată prin imagine (42%) și citologie FNA a tumorii/efuziune (41%).

^e În CHORUS, analizele subgrupurilor au arătat că boala reziduală după intervenția chirurgicală a fost prognostică pentru OS în ambele grupuri de tratament. Analizele post-hoc pe subgrupuri au arătat că nu a existat nicio diferență dependentă de tratament în ceea ce privește OS pentru niciunul dintre subgrupurile evaluate în funcție de vârstă, de stadiul cancerului, de dimensiunea tumorii (înainte de intervenția chirurgicală), de scorul de performanță sau de tipul de chimioterapie (carboplatin cu agent unic vs. carboplatin/paclitaxel).

^f În SCORPION, pacientele cu stadiul IV au necesitat infuzie pleurală sau orice boală rezecabilă. Tuturor pacienților li s-a cerut să aibă un indice predictiv de 8–12 și să nu aibă retractor mezenteric. Toate pacientele au avut S-LPS pentru confirmare histologică și pentru evaluarea încărcăturii tumorale (indice predictiv). Proporția de paciente cu histologie slab diferențiată nu a fost raportată. Cu toate acestea, 97% au avut histologie de tip II conform Kurman și Shih,⁸⁸⁸ care include carcinom seros convențional de grad ridicat, carcinom nediferențiat și tumori mezodermale mixte maligne (carcinosarcom).

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

- ^g În SCORPION, PDS a fost asociat cu o rată mai mare de proceduri abdominale superioare ($P = 0,0001$), de complexitate chirurgicală ($P = 0,0001$), de pierderi de sânge ($P = 0,003$) și de durată dintre intervenția chirurgicală și începerea chimioterapiei postoperatorii ($P = 0,0001$).
- ^h JCOG0602 nu a necesitat confirmarea histologică a diagnosticelor la intrarea în studiu. Diagnosticul s-a bazat atât pe imagistică, cât și pe citologia ascitelor, a efuziilor pleurale sau a lichidelor obținute prin centeză.
- ⁱ În JCOG0602, pacienților din brațul de control li s-a permis IDS pentru reziduuri >1 cm după PDS; iar IDS a fost obligatorie dacă uterul, anexele sau omentumul nu au fost îndepărtate la PDS, cu excepția cazului în care s-a observat PD. Dintre cele 128 de paciente din brațul de control care au finalizat primele 4 cicluri de chimioterapie postoperatorie, 49 au avut IDS. Rezultatele intervențiilor chirurgicale din acest tabel includ rezultatele tuturor intervențiilor chirurgicale efectuate. Pacientele din brațul PDS au avut rate mai mari de limfadenectomie para-aortică și pelviană ($P < 0,001$, $P < 0,001$), rezecția organului abdominal și a metastazelor la distanță ($P = 0,012$, $P = 0,017$) și transfuzii de albumină sau de plasmă proaspătă congelată (FFP)/fracție proteică plasmatică (PPF)/albumină ($P < 0,001$, $P < 0,001$). De asemenea, acestea au avut volume mai mari de pierderi de sânge/ascită ($P < 0,001$).
- ^j În studiul raportat de Liu et al, 2017⁶⁴⁰, analiza subgrupurilor a arătat că următorii factori au fost prognostici pentru OS în rândul pacienților din brațul NACT: stadiul tumorii (III vs. IV), gradul histologic (gradul 1 vs. 2 vs. 3), dimensiunea tumorii reziduale (≤ 1 cm vs. >1 cm) și numărul de cicluri de chimioterapie.

Deși a existat o oarecare variabilitate între aceste studii, rezultatele au demonstrat, în general, că pacientele tratate cu NACT au avut rezultate chirurgicale îmbunătățite (de exemplu, timp operator mai scurt, mai puține pierderi de sânge, mai puține complicații chirurgicale de grad ridicat sau AE legate de operație, spitalizare mai scurtă), intervenții chirurgicale mai puțin extinse și mai puțin complicate necesare pentru a obține o citoreducere optimă și un risc mai mic de deces postoperator (Tabelul 14).^{481-483,639,640} Majoritatea acestor studii au constatat că NACT a crescut probabilitatea de a obține o citoreducere optimă și/sau de a îndepărta toată boala macroscopică (R0).

Deși abordarea NACT a fost asociată cu rezultate chirurgicale îmbunătățite și cu mai puțină boală reziduală după operație, studiile care au raportat PFS și OS nu au constatat diferențe semnificative în comparație cu abordarea convențională PDS (Tabelul 14). Pentru unele dintre aceste studii, au fost efectuate analize post hoc pentru a stabili dacă există subgrupuri de paciente pentru care NACT poate îmbunătăți PFS sau OS. Deși analizele din CHORUS nu au identificat niciun subgrup cu diferențe dependente de tratament în ceea ce privește PFS sau OS, analizele din EORTC 55971 și o analiză combinată a populațiilor per protocol din EORTC 55971 și CHORUS au arătat că NACT (cu IDS și chimioterapie adjuvantă) poate îmbunătăți PFS și/sau OS la pacientele cu

o boală mai extinsă, dar tratamentul convențional (PDS și chimioterapie postoperatorie) a fost asociat cu o PFS și/sau cu o OS mai bună la pacientele cu o boală mai puțin extinsă.^{583,887,889}

Este important de remarcat faptul că pentru unele dintre aceste studii (de exemplu, EORTC 55971, CHORUS), mediile PFS și OS pentru ambele brațe de tratament (Tabelul 14) au fost inferioare celor raportate în studiile randomizate ale pacienților supuse la PDS urmat de chimioterapie IV postoperatorie pentru boala avansată (OS medie, ~50 de luni în Statele Unite).^{724,890} Deși OS medie în studiul internațional este cu 20 de luni mai mică decât cea raportată în studiile din SUA care utilizează secvența obișnuită de intervenții terapeutice (adică PDS urmată de chimioterapie), această diferență poate fi rezultatul selecției pacienților cu risc mai ridicat în studiile NACT (care nu au inclus paciente cu stadiu IIIB sau cu stadii anterioare).

Selecția pacienților pentru NACT

Pe baza rezultatelor studiilor randomizate prezentate în Tabelul 14, NCCN Guidelines recomandă luarea în considerare a terapiei neoadjuvante pentru pacientele cu boală voluminoasă care este puțin probabil să fie citoredușă în mod optim prin intervenție chirurgicală inițială. Comitetul consideră că dovezile actuale sunt insuficiente pentru a justifica NACT ca

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

opțiune pentru pacientele care, prin evaluarea unui oncolog ginecolog, este probabil să fie citoreduce în mod optim prin intervenție chirurgicală inițială. Atunci când se selectează pacientele pentru NACT cu IDS, trebuie să se ia în considerare tipul de cancer al tumorii primare și răspunsul potențial la chimioterapia primară. NACT nu este adecvată pentru pacientele cu tipuri de cancer neepitelial (de exemplu, tumori stromale ale cordonului sexual sau tumori cu celule germinale). NACT nu este adecvată pentru pacientele cu boală aparent limitată la ovar. NACT poate fi, de asemenea, luată în considerare pentru pacientele care nu sunt candidate bune la intervenția chirurgicală, cum ar fi cele cu un scor de performanță scăzut, în speranța că reducerea încărcăturii tumorale le poate îmbunătăți starea și, prin urmare, poate reduce riscurile perioperatorii. Cel puțin unul dintre studiile randomizate din Tabelul 14 (Liu 2017⁶⁴⁰) a arătat că, în rândul pacientelor (cu vârste între 60 și 75 de ani) cu boală în stadiul III/IV, NACT a îmbunătățit rata de citoreducere reușită și alte rezultate chirurgicale (reducerea timpului operator și a pierderilor de sânge), deși, similar cu alte studii randomizate, nu s-a observat nicio îmbunătățire a PFS sau a OS.

Recomandările NCCN pentru evaluarea și selecția pacientelor pentru NACT sunt aliniate cu criteriile de eligibilitate și cu protocoalele utilizate în studiile randomizate controlate prezentate în Tabelul 14. Pentru aceste studii, evaluările preoperatorii și operațiile de reducere a volumului au fost efectuate de ginecologi oncologi; unele studii au inclus cerințe suplimentare, pentru a se asigura că chirurgii aveau suficientă experiență în efectuarea procedurilor.^{481-483,639,640} Comitetul NCCN pentru cancer ovarian subliniază că evaluarea de un oncolog ginecolog este importantă pentru a determina cea mai potrivită metodă de obținere a țesutului pentru confirmarea histologică și pentru a determina extinderea bolii. Această recomandare este în concordanță cu cele ale SGO și ASCO.⁴⁸⁰

Majoritatea studiilor din Tabelul 14 au solicitat confirmarea stadializării și a diagnosticului pe baza imagisticii plus histologia unui specimen de biopsie sau citologia ascitei sau efuziunii pleurale. Unele studii au avut criterii suplimentare de intrare pe baza nivelurilor serice CA-125 și CEA, iar unele au solicitat teste de diagnosticare suplimentare, pentru a exclude alte tipuri de tumori maligne. Laparoscopia pentru evaluarea extensiei bolii și a fezabilității rezecției a fost necesară într-unul dintre aceste studii (SCORPION) și, de asemenea, a fost utilizată frecvent în celelalte studii randomizate prezentate în Tabelul 14. Rapoartele din mai multe dintre aceste studii au menționat că pentru unele paciente, atribuirea tipului histologic și a stadiului bolii a fost revizuită după biopsie sau după evaluare laparoscopică și, uneori, revizuită după intervenția chirurgicală de reducere a volumului.^{481-483,639} NCCN Guidelines recomandă confirmarea histologică a diagnosticului și a subtipului de cancer pe baza analizei țesutului tumoral. Dacă biopsia nu este fezabilă, se poate utiliza citopatologia din ascită sau efuzia pleurală combinată cu un raport CA-125:CEA >25.^{478,479,481,891} Deși biopsia poate fi obținută printr-o varietate de metode și pot fi utilizate tehnici minim invazive, evaluarea laparoscopică trebuie luată în considerare pentru a determina fezabilitatea rezecției, deoarece poate permite o evaluare mai precisă a posibilității de a obține o citoreducere optimă. Deoarece statutul *BRCA1* și *BRCA2* germinal și/sau somatic poate informa despre viitoarele opțiuni pentru terapia de întreținere, toate pacientele cu cancer ovarian, de trompe uterine sau peritoneal primar confirmat histologic trebuie să fie supuse evaluării riscului genetic și testării germinale și somatice, dacă acestea nu au fost efectuate anterior. În absența unei mutații *BRCA1/2*, poate fi luată în considerare și testarea deficitului de recombinare omoloagă, deoarece poate oferi informații cu privire la amploarea beneficiului tratamentului de întreținere cu inhibitori PARP după chimioterapia de primă linie (categoria 2B). Cu toate acestea, tratamentul nu trebuie să fie amânat pentru o trimitere la consiliere genetică, deoarece întârzierea tratamentului



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

este asociată cu rezultate mai slabe.^{528,529} A se vedea secțiunea *Teste moleculare* de mai sus.

Opțiuni de regim pentru pacientele tratate cu NACT

O mare varietate de regimuri pe bază de platină au fost utilizate în studiile clinice care au testat NACT plus IDS și chimioterapie postoperatorie.

Toate studiile randomizate din Tabelul 14 au utilizat chimioterapie combinată pe bază de platină sau monoterapie (Tabelul 15). Alte regimuri de chimioterapie care au fost testate în studii prospective la paciente cu cancer ovarian, al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar sunt prezentate în Tabelul 16.⁸⁹²⁻⁸⁹⁷ Pentru majoritatea studiilor din Tabelul 15 și Tabelul 16, pacientele au primit același regim de chimioterapie atât pentru NACT, cât și pentru terapia postoperatorie. În cazul studiilor

prospective care compară diferite regimuri de chimioterapie la pacientele tratate printr-o abordare NACT (de exemplu, PRIMOVAR-1, GEICO 1205/NOVA, ANTHALYA, OV21/PETROC), niciunul nu a demonstrat încă superioritatea vreunui regim pe baza rezultatelor chirurgicale, PFS sau OS (Tabelul 16).^{893,895-897} Având în vedere că o mare varietate de regimuri au fost utilizate cu succes în studiile prospective și în absența datelor care să indice că anumite regimuri trebuie excluse sau favorizate, NCCN Guidelines oferă o listă de opțiuni care pot fi utilizate înainte și/sau după intervenția chirurgicală la pacientele tratate prin abordarea NACT (Tabelul 17), inclusiv toate regimurile IV recomandate pentru tratamentul convențional al carcinomului seros de grad ridicat în stadiul II–IV (adică PDS urmat de chimioterapie).

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tabelul 15. Regimuri de chimioterapie neoadjuvantă testate în studiile prospective randomizate care compară NACT + IDS versus PDS^{a,b}

Studiu	Opțiunile regimului de chimioterapie	Calea	Lungimea ciclului, săptămâni	Paciente tratate, n (% din populația totală)	
				Brațul NACT	Brațul PDS
EORTC 55971 ⁴⁸³	Platină-taxani, opțiuni recomandate: • Paclitaxel 135 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² • Paclitaxel 175 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² • Paclitaxel 175 mg/m ² + carboplatin AUC 5	IV	3	283 (88%)	243 (78%)
	Numai platină: • Cisplatin ≥75 mg/m ² • Carboplatin AUC ≥5	IV	3	20 (6%)	25 (8%)
	Altele	NR	NR	19 (6%)	21 (7%)
CHORUS ⁴⁸¹	Carboplatin AUC 5–6 + paclitaxel 175 mg/m ²	NR	3	178 (70%)	138 (61%)
	Combinație alternativă carboplatin	NR	3	1 (<1%)	0
	Carboplatin AUC 5–6	NR	3	75 (30%)	89 (39%)
SCORPION ⁶³⁹	Carboplatin AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m ²	IV	3	29 (56%)	31 (61%)
	Carboplatin AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab	IV	3	20 (39%)	14 (27%)
	Carboplatin + paclitaxel	IV	1	3 (6%)	5 (10%)
	Carboplatin	IV	3	0	1 (2%)
JCOG0602 ⁴⁸²	Paclitaxel 175 mg/m ² + carboplatin AUC 6	IV	3	150	138
Liu 2017 ⁶⁴⁰	Înainte de IDS: Cisplatin 75 mg/m ² IP + docetaxel 75 mg/m ² IV	IP/IV	3	58	0
	După IDS: Cisplatin 75 mg/m ² IV + docetaxel 75 mg/m ² IV	IV	3	58	50

Abrevieri: AUC, aria sub curbă; IDS, intervenție chirurgicală de reducere a volumului de interval; IP, intraperitoneală; IV, intravenoasă; NACT, chimioterapie neoadjuvantă; NR, nu a fost raportat; PDS, intervenție chirurgicală de reducere primară a volumului.

^a Studii afișate în Tabelul 14.

^b Toate aceste studii au testat regimuri care constau în NACT, urmat de IDS (cu scopul unei citoreduceri maxime), urmate de terapie sistemică postoperatorie (pentru numărul indicat de cicluri). Cu excepția cazului în care se specifică altfel, același regim a fost utilizat atât ca neoadjuvant, cât și postoperator. În unele studii, doar pacientele care îndeplineau anumite cerințe au putut beneficia de IDS și/sau de chimioterapie postoperatorie.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tabelul 16. Regimuri NACT în alte studii prospective

Studiu	Stadiul III/IV (%)	Regim de chimioterapie ^a	Calea	Lungimea ciclului (săpt.)	Număr de cicluri		Paciente tratate (n)	Boală reziduală		PFS (luni)	OS (luni)
					Înainte de IDS	După IDS		R0	≤1 cm		
SWOG S0009 (NCT00008138) Faza II, brațul 1 Tiersten 2009 ⁸⁹²	74/26 ^b	Înainte de IDS: Paclitaxel 175 mg/m ² + carboplatin AUC 6 După IDS: Paclitaxel 175 mg/m ² IV ziua 1 + carboplatin AUC 5 IP ziua 1 + paclitaxel 60 mg/m ² IP ziua 8	IV IP/IV	3 4	3 --	-- 6	58 ^c	NR	45%	21	32
PRIMOVAR-1 (NCT00551577) Faza II, R Polcher 2009 ⁸⁹³	73/27 ^d	Brațul 1: Carboplatin AUC 5 + docetaxel 75 mg/m ² Brațul 2: Carboplatin AUC 5 + docetaxel 75 mg/m ²	IV IV	3 3	3 2	3 4	44 44	30% 44% (NS)	75% 74% (NS)	12,2 12,5 (NS)	24,1 28,4 (NS)
MITO-16A-MaNGO OV2A (NCT01706120) Faza IV Daniele 2017 ⁸⁹⁴	75/24 ^e	Carboplatin AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 15 mg/kg; apoi monoterapie cu bevacizumab (doar după IDS)	NR	3	~3	Până la un total de 6; ≤16	74	64%	87%	NR	NR
GEICO 1205/NOVA (NCT01847677) Faza II, R, OL Garcia ASCO 2017 ⁸⁹⁵ Garcia, 2019 ⁸⁹⁸	66/34	Brațul 1: Înainte de IDS: Carboplatin AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m ² După IDS: Carboplatin AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 15 mg/kg; apoi monoterapie cu bevacizumab 15 mg/kg Brațul 2: Înainte de IDS: Carboplatin AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 15 mg/kg După IDS: Carboplatin AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 15 mg/kg; apoi monoterapie cu bevacizumab 15 mg/kg	IV IV	3 3	4 4 ^f	3; ≤15 luni 3; ≤15 luni	33 35	NR NR	64% ^g 66% (NS)	20,1 20,4 (NS)	NR NR
ANTHALYA (NCT01739218) Faza II, OL, R Rouzier 2017 ⁸⁹⁶	70/30 ^d	Brațul 1: Carboplatin AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m ² Brațul 2: Carboplatin AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m ² + bevacizumab 15 mg/kg; apoi monoterapie cu bevacizumab (doar după IDS)	IV IV	3 3	4 4 ^f	4 4 ^f ; 18	37 58	51% 59%	NR NR	NR NR	NR NR
OV21/PETROC (NCT00993655) Faza II, RCT	86/13 ^h	Înainte de IDS, toate brațele: pe bază de platină, detalii nespecificate ⁱ După opțiunile IDS:	IV		3–4 ⁱ	--					

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Provencher 2018 ⁸⁹⁷	Brațul 1: Paclitaxel 135 mg/m ² IV ziua 1 + carboplatin AUC 5/6 IV ziua 1 + paclitaxel 60 mg/m ² IV ziua 8	IV	3	-- ⁱ	3	95	-- ⁱ	-- ⁱ	11,3 ⁱ	38,1 ⁱ
	Brațul 2: Paclitaxel 135 mg/m ² IV ziua 1 + cisplatin 75 mg/m ² IP ziua 1 + paclitaxel 60 mg/m ² IP ziua 8	IP/IV	3	-- ⁱ	3	72	-- ⁱ	-- ⁱ	NR	NR
	Brațul 3: Paclitaxel 135 mg/m ² IV ziua 1 + carboplatin AUC 5/6 IP ziua 1 + paclitaxel 60 mg/m ² IP ziua 8	IP/IV	3	-- ⁱ	3	92	-- ⁱ	-- ⁱ	12,5 ⁱ (NS)	59,3 ⁱ

AUC, aria sub curbă; IDS, intervenție chirurgicală de reducere a volumului la interval; IP, intraperitoneal; IV, intravenos; mo, luni; NACT, chimioterapie neoadjuvantă; NR, nu este raportat; NS, nicio diferență semnificativă între brațe; OL, deschis; OS, supraviețuire generală; PFS, supraviețuire fără progresie; R, randomizat; R0, fără boală reziduală macroscopică; RCT, studiu controlat randomizat; wks, săptămâni.

^a Toate aceste studii au testat regimuri care constau în terapie sistemică neoadjuvantă (pentru numărul indicat de cicluri [numărul de cicluri înainte de IDS]), urmată de IDS (cu obiectivul de citoreducere maximă), urmată de terapie sistemică postoperatorie (pentru numărul indicat de cicluri [numărul de cicluri după IDS]). Cu excepția cazului în care se specifică altfel, același regim a fost utilizat atât ca neoadjuvant, cât și postoperator, iar agenții au fost administrați în ziua 1 a fiecărui ciclu. În unele studii, doar paciențele care îndeplineau anumite cerințe au putut beneficia de IDS și/sau de chimioterapie postoperatorie.

^b În SWOG S0009, la paciențele în stadiul III s-a solicitat ca paciențele să aibă o masă pelviană mare și/sau o boală abdominală voluminoasă și/sau un revărsat pleural malign; la paciențele în stadiul IV s-a solicitat ca paciențele să aibă un revărsat pleural malign.

^c În SWOG S0009, 58 de paciențe au fost eligibile pentru NACT și 45 au finalizat NACT. Pacientelor li s-a cerut să aibă o scădere ≥50% a CA-125 pentru a fi eligibile pentru IDS, astfel că 36 au primit IDS. Pacientelor li s-a cerut să aibă o reducere optimă a volumului (<1 cm și revărsare pleurală malignă rezolvată) pentru a fi eligibile pentru chimioterapie postoperatorie, astfel încât doar 26 au primit chimioterapie postoperatorie, iar 18 au finalizat tratamentul planificat. Rata bolii reziduale și PFS și OS prezentate în tabel se bazează pe numărul total de paciențe eligibile pentru NACT. În cazul paciențelor pentru care s-a redus în mod optim volumul prin IDS și care au primit chimioterapie postoperatorie IP/IV, PFS și OS medii au fost de 29 și, respectiv, de 34 de luni.

^d PRIMOVAR-1 și ANTHALYA: toate paciențele cu boală în stadiul III au avut stadiul IIIC.

^e MITO-16A-MaNGO OV2A: toate paciențele cu boală în stadiul III au avut stadiul IIIB/C.

^f În brațul cu bevacizumab al GEICO 1205/NOVA, chimioterapia înainte de IDS a inclus cel puțin 3 cicluri cu bevacizumab. În brațul cu bevacizumab al ANTHALYA, chimioterapia a inclus bevacizumab pentru ciclurile 1–3 și pentru ciclurile 6–8.

^g Pentru GEICO 1205/NOVA, rezumatul ASCO a raportat „rata optimă de intervenție chirurgicală”, fără a defini intervenția chirurgicală optimă.

^h În OV21/PETROC: <1% și 1% dintre paciențe au avut boala în stadiile IIB și IIC. Toate paciențele cu boală în stadiul III au avut stadiul IIIB/C. Toate paciențele cu boală în stadiul IV au avut stadiul IVA.

ⁱ În OV21/PETROC, paciențelor li s-a cerut să fi avut 3–4 cicluri de NACT IV pe bază de platină (detalii despre regim nu au fost raportate), urmate de IDS optimă (<1 cm); acestea au fost randomizate după IDS. PFS și OS au fost măsurate de la randomizare. Studiul nu a fost complet, astfel încât nu au fost posibile comparații ale OS.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tabelul 17. NCCN Guidelines pentru cancerul ovarian: regimuri recomandate pentru NACT si pentru chimioterapia adjuvantă după IDS

Opțiuni ^a	Lungimea ciclului (săptămâni)	# Cicluri ^b	
		Înainte de IDS	După IDS
Regimuri IP/IV^c (numai adjuvante)			
Pentru boala în stadiul II–III cu reducere optimă a volumului: Paclitaxel 135 mg/m ² IV Ziua 1; cisplatin 75–100 mg/m ² IP Ziua 2 după paclitaxel IV; paclitaxel 60 mg/m ² IP Ziua 8.	3	NR	≥3
Paclitaxel 135 mg/m ² IV Ziua 1, carboplatin AUC 6 IP Ziua 1, paclitaxel 60 mg/m ² IP Ziua 8.	3	NR	≥3
Regimuri IV (Neoadjuvante și Adjuvante)			
Paclitaxel 175 mg/m ² + carboplatin AUC 5–6 Ziua 1.	3	3–6	≥3
Doză densă de paclitaxel 80 mg/m ² Zile 1, 8 și 15 + carboplatin AUC 5–6 Ziua 1.	3	3–6	≥3
Paclitaxel 60 mg/m ² + carboplatin AUC 2.	1	3–6	≥3
Docetaxel 60–75 mg/m ² + carboplatin AUC 5–6 Ziua 1.	3	3–6	≥3
Carboplatin AUC 5 + doxorubicin lipozomal pegilat 30 mg/m ² .	4	3–6	≥3
ICON-7: Paclitaxel 175 mg/m ² + carboplatin AUC 5–6 + bevacizumab 7,5 mg/kg Ziua 1.	3	3–6 ^d	CT: ≥3 Bev: ≤15
GOG-218: Paclitaxel 175 mg/m ² + carboplatin AUC 6 Ziua 1. Începerea zilei 1 din ciclul 2, bevacizumab 15 mg/kg.	3	3–6 ^d	CT: ≥3 Bev: ≤22
Regimuri IV pentru pacientele cu vârsta >70 de ani și cele cu comorbidități (doar adjuvant)			
Carboplatin AUC 5.	3	NR	≥3
Paclitaxel 135 mg/m ² + carboplatin AUC 5.	3	NR	≥3
Paclitaxel 60 mg/m ² + carboplatin AUC 2.	1	NR	≥3

AUC, aria sub curbă; bev, bevacizumab; CT, chimioterapie; IDS, chirurgie de reducere interval; IP, intraperitoneal; IV, intra venos; NACT, chimioterapie neoadjuvantă; NR, regim nerecomandat ca opțiune în acest context; post-op, postoperator.

^a Toate opțiunile enumerate sunt din categoria 2A.

^b Pentru toate regimurile recomandate pentru utilizare înainte de IDS, se preferă intervenția chirurgicală după 3 cicluri de NACT; cu toate acestea, intervenția chirurgicală poate fi efectuată după 4–6 cicluri, pe baza aprecierii clinice a ginecologului oncolog. Se recomandă un total ≥6 cicluri de tratament, inclusiv cel puțin 3 cicluri de terapie adjuvantă după IDS.

^c Există date limitate pentru utilizarea regimurilor de chimioterapie IP după terapia neoadjuvantă și IDS.

^d Regimurile care conțin Bevacizumab trebuie utilizate cu prudență înainte de IDS, din cauza interferenței potențiale cu vindecarea postoperatorie. Suspendați bevacizumab timp de 6 săptămâni înainte de IDS.

Regimuri care conțin bevacizumab pentru pacientele tratate cu NACT

Mai multe studii prospective au explorat dacă adăugarea bevacizumabului la regimurile pe bază de platină îmbunătățește rezultatele pentru pacientele tratate cu NACT. Rezultatele preliminare ale studiului GEICO

1205/NOVA au constatat că adăugarea bevacizumabului la un regim standard de carboplatin/paclitaxel nu a modificat semnificativ rata de CR la NACT (înainte de IDS), rata de „intervenție chirurgicală” sau de PFS, dar a arătat o rată mai mică de AE de gradul 3–4 în brațul care a inclus

bevacizumab (70% față de 42%, $P = 0,026$).⁸⁹⁵ Studiul ALTHALYA a utilizat un regim similar de carboplatin/paclitaxel, dar nu a constatat o diferență semnificativă în ceea ce privește rata de reacții adverse de gradul 3–5 la pacientele tratate fără bevacizumab față de cele tratate cu bevacizumab (63% față de 62%).⁸⁹⁶ Rezultatele din ALTHALYA nu au arătat, de asemenea, nicio diferență între brațele de tratament în ceea ce privește rata de CR înainte de IDS, procentul de paciente fără boală reziduală macroscopică după IDS sau rezultatele chirurgicale (durata intervenției chirurgicale, durata spitalizării, durata șederii în unitatea de terapie intensivă, frecvența transfuziilor de sânge și rata complicațiilor postoperatorii).⁸⁹⁶ Luate împreună, rezultatele acestor studii indică faptul că deși regimurile pe bază de platină care includ bevacizumab au o siguranță acceptabilă pentru pacientele tratate printr-o abordare NACT, sunt necesare mai multe date pentru a stabili dacă adăugarea bevacizumabului are un impact asupra PFS. NCCN Guidelines includ două regimuri care conțin bevacizumab ca opțiuni pentru chimioterapia NACT și post-IDS (Tabelul 17). Este important de remarcat faptul că toate studiile prospective din Tabelul 15 și din Tabelul 16 care au permis utilizarea bevacizumabului în cadrul NACT au utilizat o perioadă de spălare înainte (și uneori după) IDS, de obicei de cel puțin 28 de zile.^{639,894-}
⁸⁹⁶ Regimurile care conțin bevacizumab trebuie utilizate cu prudență înainte de IDS, din cauza interferenței potențiale cu vindecarea postoperatorie. Dacă bevacizumab este utilizat ca parte a unui regim neoadjuvant, bevacizumab trebuie să fie oprit din terapie timp de cel puțin 6 săptămâni înainte de IDS.

Regimuri intraperitoneale/intravenoase pentru pacientele tratate cu NACT

Mai multe studii au explorat utilizarea regimurilor IP/IV la pacientele tratați cu o abordare NACT. Atât SWOG S0009, cât și OV21/PETROC au testat regimuri postoperatorii IP/IV pentru pacientele care au avut NACT pe bază de platină, urmată de citoreducere optimă prin IDS.^{892,897} În SWOG S0009,

în rândul pacientelor cu o scădere de 50% sau mai mare a nivelului de CA-125 în timpul NACT, reducerea optimă a volumului prin IDS (<1 cm și pleurezie malignă rezolvată) și chimioterapie postoperatorie IP/IV, PFS medie (29 luni) și OS medie (34 de luni) s-au comparat favorabil cu rezultatele altor studii care au utilizat regimuri IV (Tabelul 16).⁸⁹² Pentru a stabili dacă chimioterapia postoperatorie IP/IV îmbunătățește rezultatele în comparație cu regimurile IV în rândul pacientelor tratate cu NACT, studiul OV21/PETROC a comparat trei regimuri postoperatorii diferite (Tabelul 16) la pacientele tratate anterior cu NACT IV pe bază de platină (3–4 cicluri) și cu citoreducere optimă prin IDS.⁸⁹⁷ Deși tendințele în ceea ce privește rata de progresie sau de deces în primele 9 luni (de la randomizare) au favorizat regimul IP/IV cu carboplatin/paclitaxel (brațul 3, 24,5%) față de regimul IP/IV cu cisplatin/paclitaxel (brațul 2, 34,7%) sau regimul IV cu carboplatin/paclitaxel (brațul 1, 38,6%), rezultatele ulterioare (urmărire mediană de 33 de luni) nu au arătat nicio diferență în ceea ce privește PFS medie pentru regimurile IP/IV față de regimul IV (Tabelul 16). Rata de OS la 2 ani nu a fost, de asemenea, semnificativ diferită (74% vs. 81% pentru Brațul 1 vs. Brațul 3).⁸⁹⁷

Pe baza acestor rezultate, NCCN Guidelines includ atât regimul cisplatin/paclitaxel IP/IV, cât și regimul carboplatin/paclitaxel IP/IV ca opțiuni pentru tratamentul postoperator la pacientele care au primit NACT și IDS (Tabelul 17). Având în vedere lipsa îmbunătățirii supraviețuirii în cadrul OV21/PETROC, sunt necesare mai multe date pentru a stabili dacă chimioterapia postoperatorie IP oferă beneficii clinice la pacientele care au primit NACT și IDS IV. Rezultatele recente ale studiului GOG-0252 randomizat și controlat de fază III au pus, de asemenea, sub semnul întrebării valoarea chimioterapiei IP postoperatorii pentru pacientele cu boală în stadiu avansat tratați cu PDS.⁸⁷⁰ Deși studiile anterioare au arătat o îmbunătățire a PFS și/sau a OS cu chimioterapie IP față de chimioterapia IV,^{724,863,864,868} rezultatele studiului GOG-0252 nu au arătat nicio îmbunătățire.⁸⁷⁰ Cu toate acestea, spre deosebire de studiile

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

anterioare, toate regimurile utilizate în GOG-0252 conțineau bevacizumab, ceea ce ar fi putut să compenseze efectul administrării chimioterapiei IP.

Numărul de cicluri de chimioterapie înainte și după IDS

După cum se arată în Tabelul 16, rezultatele studiului randomizat de fază II PRIMOVAR-1 au arătat că tratamentul cu 3 față de 2 cicluri de NACT nu a avut impact asupra ratei de răspuns, gradului de citoreducere obținut în IDS, timpului operator, gradului de intervenție chirurgicală necesară sau asupra PFS sau OS.⁸⁹³ Cu toate acestea, deoarece majoritatea studiilor randomizate care au testat protocoalele NACT au utilizat 3 până la 4 cicluri înainte de IDS (Tabelul 15 și Tabelul 16), NCCN Guidelines indică faptul că sunt preferate 3 până la 4 cicluri de NACT înainte de IDS, deși chirurgia după 4 până la 6 cicluri poate fi utilizată în funcție de judecata clinică a medicului oncolog ginecolog curant.

După 3 până la 4 cicluri de NACT, pacientele trebuie evaluate de un oncolog ginecolog, pentru a stabili probabilitatea unei citoreduceri optime. Pentru pacientele care au răspuns la NACT și care au probabilitatea de a avea o citoreducere optimă, trebuie să se efectueze IDS cu histerectomie completă/BSO și citoreducere. Cele cu boală stabilă după 3 sau 4 cicluri de NACT pot lua în considerare IDS (cu histerectomie completă/BSO și citoreducere), dar trebuie să ia în considerare, de asemenea, fie 1) trecerea la un tratament pentru boala persistentă/recidivată; fie 2) tratamentul cu cicluri suplimentare de NACT (până la un total ≥6 cicluri), apoi reevaluarea pentru a stabili dacă se efectuează IDS (cu histerectomie completă/BSO și citoreducere) sau trecerea la un tratament pentru boala persistentă/recidivată. Opțiunea de a continua dincolo de 6 cicluri este, de obicei, rezervată celor care tolerează terapia și au semne că se poate obține un răspuns, cum ar fi cele al căror CA-125 continuă să scadă. Pacientele care prezintă progresie a bolii în timpul NACT trebuie să treacă la terapia pentru boala persistentă/recidivată.

Majoritatea studiilor care au testat regimurile NACT au utilizat cel puțin 3 cicluri de chimioterapie adjuvantă după IDS sau au indicat că numărul total de cicluri trebuie să fie de 6–8 (Tabelul 14, 15 și 16). NCCN Guidelines recomandă ca indiferent de numărul de cicluri de NACT primite, IDS să fie întotdeauna urmată de chimioterapie adjuvantă. Pentru toate pacientele care sunt supuse NACT plus IDS, se recomandă un minim de 6 cicluri de tratament, inclusiv cel puțin 3 cicluri de terapie adjuvantă după IDS. Pacientele cu boală stabilă care tolerează terapia pot continua după 6 cicluri.

Intervenție chirurgicală de micșorare a intervalului după chimioterapia neoadjuvantă a cancerului ovarian epitelial invaziv

Analizele datelor din mai multe studii prospective au constatat că amploarea bolii reziduale după NACT plus IDS a fost un factor de prognostic pentru PFS și OS.^{481,483,640,893} După cum se arată în Tabelele 14, 15 și 16, aceste studii au raportat o citoreducere optimă la 45% până la 91% dintre paciente, cu îndepărtarea completă a întregii boli macroscopice la 30% până la 59%. Prin urmare, ca în cazul unei proceduri de reducere primară a volumului, trebuie depuse toate eforturile pentru a obține îndepărtarea completă a bolii macroscopice (R0) în timpul IDS. Trebuie depus un efort maxim pentru a îndepărta toată boala macroscopică din abdomen, pelvis și retroperitoneu. Procedurile recomandate de NCCN pentru IDS sunt similare cu cele utilizate în studiile enumerate în Tabelele 14, 15 și 16,^{481-483,639,892-894,896} și similare cu cele recomandate pentru PDS. După cum s-a menționat anterior, aceste studii au necesitat medici ginecologi oncologi experimentați pentru evaluarea preoperatorie și IDS.^{481,483,639,896} Unii membri ai Comitetului NCCN utilizează calculatoare online de risc chirurgical pentru a stabili dacă IDS este sigură la o pacientă care a ales NACT (în locul PDS) din cauza unei afecțiuni medicale. Exemplele includ Indicele de comorbiditate Charlson modificat (scor <2),⁸⁹⁹⁻⁹⁰³ Statusul de clasificare fizică ASA (scor <3),⁹⁰⁴⁻⁹⁰⁶ Scala Edmonton Frail (scor <3)⁹⁰⁷ și Calculatorul de risc chirurgical ACS

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

NSQIP.⁹⁰⁸⁻⁹¹⁰ Se recomandă consultarea unui oncolog ginecolog și efectuarea intervenției chirurgicale. O laparotomie deschisă care include o incizie abdominală mediană verticală trebuie utilizată la majoritatea pacienților la care se planifică o procedură de reducere a intervalului. Tehnicile minim invazive pot fi utilizate pentru IDS la anumite pacienți. Paciente pentru a căror boală nu se poate reduce în mod optim volumul cu ajutorul tehnicilor minim invazive trebuie să fie convertite la o procedură deschisă. Înainte de IDS, pacientele trebuie să fie sfătuite cu privire la plasarea portului, dacă se ia în considerare chimioterapia IP ulterioară.

Toate procedurile de reducere a intervalului trebuie să includă histerectomia completă și BSO cu stadializare completă. Toate suprafețele peritoneale trebuie vizualizate, iar orice suprafață peritoneală sau aderență suspectă de a găzdui metastaze trebuie extirpată sau trebuie efectuată o biopsie în mod selectiv. Pentru ganglionii suspecti și/sau măriți în volum trebuie efectuată o rezecție, dacă este posibil. Trebuie luată în considerare îndepărtarea ganglionilor limfatici despre care s-a observat că ar putea avea metastaze la momentul diagnosticului inițial, chiar dacă ganglionii nu sunt suspecti sau măriți în volum în prezent. Trebuie efectuată o omentectomie, iar procedurile suplimentare care pot fi luate în considerare includ rezecția intestinală și/sau apendicectomia, decaparea diafragmei sau a altor suprafețe peritoneale, splenectomia, cistectomia parțială și/sau ureteroneocistostomia, hepatectomia parțială, gastrectomia parțială, colecistectomia și/sau pancreatectomia distală.

Chimioterapie intraperitoneală hipertermică în momentul IDS

Chimioterapia intraperitoneală hipertermică (HIPEC) este o tehnică în care chimioterapia este administrată într-o soluție încălzită, perfuzată în tot spațiul peritoneal. Raționamentul pentru administrarea hipertermică este: căldura poate crește penetrarea chimioterapiei la suprafața peritoneală și poate spori sensibilitatea celulelor canceroase la chimioterapie prin inhibarea reparării ADN-ului.⁹¹¹⁻⁹¹³ Preocupările legate de inconvenientele

legate de administrare și de toxicitățile asociate chimioterapiei postoperatorii IP/IV au motivat cercetătorii să determine dacă HIPEC ar putea îmbunătăți siguranța și QOL. Deși creșterea temperaturii corporale implică riscuri substanțiale, au fost dezvoltate metode de creștere a temperaturii spațiului IP cu o creștere minimă a temperaturii din restul corpului.

În ultimele câteva decenii, câteva studii randomizate (Tabelul 18)⁹¹⁴⁻⁹¹⁷ și numeroase studii prospective nerandomizate⁹¹⁸⁻⁹³¹ au raportat utilizarea HIPEC la pacientele cu cancer ovarian. Metodele HIPEC au evoluat de-a lungul anilor pentru a reduce complicațiile intraoperatorii și postoperatorii. Atât tehnicile abdominale „deschise”, cât și cele „închise” au fost dezvoltate și testate în aceste studii prospective.^{914,915,917-931} Protocoalele HIPEC utilizate în aceste studii prospective au perfuzat, de obicei, chimioterapia timp de 60 sau 90 de minute (în funcție de agent și de doză utilizată) cu soluție încălzită pentru a atinge o temperatură IP de 41°C până la 43°C.⁹¹⁴⁻⁹³¹ Durata și siguranța procedurilor de chirurgie citoreductivă plus HIPEC au variat de la un studiu la altul, durata medie a procedurii variind între 300 și 600 de minute și durata medie a șederii în spital variind între 8 și 24 de zile.^{917-924,926-931} Pierderile excesive de sânge au fost frecvente, iar în unele studii, mai mult de jumătate dintre pacienți au necesitat transfuzii. Mortalitatea intraoperatorie și postoperatorie (<30 de zile de la operație) a variat de la 0% to 7%,^{918-925,927} deși cele mai recente studii nu raportează toate niciun deces legat de procedură.⁹²⁹⁻⁹³¹ Rata complicațiilor intervenției chirurgicale variază de la un studiu la altul, complicațiile majore/grave (<30 de zile de la intervenția chirurgicală) apărând la 9% până la 40% dintre pacienți.^{918-927,929,930} Studiile dintr-un centru au raportat că ratele complicațiilor au scăzut în ultimii ani, comparativ cu momentul în care centrul lor a început să efectueze proceduri de reducere a volumului și HIPEC.^{920,932} Complicațiile majore/grave comune observate în cadrul studiilor includ diverse tipuri de fistule, abcese și infecții (de exemplu, infecții ale plăgilor, sepsis,

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

pneumonie, infecții asociate liniei centrale, infecții intraabdominale), dehiscentă a plăgii chirurgicale, perforație intestinală, ileus, hemoragii, tromboembolism venos, infarct miocardic, efuzii pleurale, pneumotorax și insuficiență/insuficiență renală.^{914,919-923,925,927,928,930,933} Numeroase studii au raportat că au fost necesare proceduri suplimentare pentru a gestiona complicațiile.^{914,920,921,924,926,927,929,930,933,934}

Având în vedere riscurile asociate cu HIPEC, studiile prospective s-au axat pe utilizarea HIPEC imediat după reducerea volumului (ca parte a aceleiași proceduri) la paciențele cu boală IP de volum mare (stadiu FIGO III–IV la diagnostic sau recidivă), în special la cele cu carcinomatoză peritoneală, care prezintă riscul unei boli microscopice reziduale extinse, chiar și după rezecția până la absența bolii vizibile. În comparație cu terapia IP postoperatorie, administrarea intraoperatorie a IP poate permite o mai bună perfuzie a spațiului peritoneal, deoarece aderențele nu se vor fi format încă. Paciențele cu boală mai puțin extinsă au fost excluse, deoarece este mai puțin probabil ca acestea să aibă boală microscopică extinsă după reducerea volumului și, prin urmare, este puțin probabil ca beneficiul potențial să depășească riscurile procedurii. Paciențele cu metastaze extra-abdominale la distanță au fost adesea excluse din studiile HIPEC, din cauza preocupărilor legate de faptul că terapia IP nu ar fi un tratament eficient pentru boala extraperitoneală.

Doar câteva studii comparative prospective de fază III au testat dacă HIPEC îmbunătățește rezultatele pentru paciențele cu cancer ovarian avansat (rezumate în Tabelul 18). Cel mai recent și mai mare (n = 245) dintre acestea, M06OVH-OVHIPEC, a arătat că HIPEC a îmbunătățit supraviețuirea fără recidivă și OS la paciențele cu cancer ovarian epitelial primar FIGO în stadiul III, cancer ovarian epitelial, al trompelor uterine sau peritoneal, care au fost supuse NACT din cauza bolii abdominale extinse sau din cauza PDS suboptimal.⁹¹⁷ Deși durata totală a procedurii pentru reducerea volumului + HIPEC a fost mai mare decât pentru reducerea

singură a volumului, HIPEC nu pare să fi avut efecte majore asupra șederii în spital (medie, 10 vs. 8 zile) sau asupra administrării chimioterapiei IV postoperatorii (adică, timpul până la inițiere, rata de finalizare a tuturor celor 3 cicluri). Cel mai important, nu au fost observate diferențe în ceea ce privește ratele de toxicitate între brațe (toxicități de gradul 3–4: 27% vs. 25%) sau în oricare dintre parametrii de măsurare a calității vieții legate de sănătate evaluați.

Datorită acestor rezultate pozitive, NCCN Guidelines includ acum o opțiune de a lua în considerare HIPEC în momentul IDS la paciențele cu boală în stadiul III tratate cu NACT. Similar studiului, care a solicitat ca paciențele să aibă răspuns sau boală stabilă după 3 cicluri de NACT și care a tratat paciențele cu chimioterapie postoperatorie (3 cicluri), NCCN Guidelines recomandă HIPEC ca opțiune pentru paciențele care au răspuns sau boală stabilă după NACT (3 cicluri de preferință, dar 4–6 permise) și recomandă ca toate paciențele tratate cu NACT și cu IDS (\pm HIPEC) să primească chimioterapie postoperatorie. Analizele M06OVH-OVHIPEC au arătat că efectul HIPEC a fost consecvent într-o mare varietate de subgrupuri (de exemplu, vârsta, tipul de cancer, intervenția chirurgicală anterioară, gradul de extindere a bolii, laparoscopia înainte de intervenția chirurgicală). Prin urmare, NCCN Guidelines indică faptul că HIPEC poate fi luată în considerare pentru toate paciențele cu boală în stadiul III pentru care se efectuează NACT și IDS, fără alte cerințe pentru selecția paciențelor. Este important de menționat că HIPEC nu este recomandată pentru paciențele tratate cu PDS (fără NACT), pe baza rezultatelor inițiale ale unui studiu randomizat controlat care arată că HIPEC nu a îmbunătățit PFS sau OS într-o populație de pacienți cu citoreducere optimă (<1 cm rezidual) după PDS sau după NACT + IDS (Tabelul 18).⁹¹⁶ Cu toate acestea, în subgrupul de pacienți care au fost supuse NACT și IDS, urmărirea pe termen lung a arătat o tendință de îmbunătățire a PFS și OS cu HIPEC.⁹¹⁶

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

În majoritatea studiilor prospective care au testat HIPEC, intervenția chirurgicală înainte de HIPEC a fost efectuată cu scopul de a obține o citoreducere maximă (rezechție R0) și a implicat TAH/BSO, omentectomie și o varietate de alte proceduri, în funcție de amploarea bolii. Citoreducerea optimă (boală reziduală <1 cm) a fost obținută la majoritatea pacienților din aceste studii, iar în unele studii, a fost o cerință pentru a beneficia de HIPEC ulterioară.^{914,915,917-931} Ratele de citoreducere completă (rezechție R0) au variat de la 50% la 100% în aceste studii,^{918-920,922-928,930,931} iar analizele univariabile și multivariabile au arătat că boala reziduală după reducerea volumului a fost cel mai puternic predictor al OS.^{918,919,923-925,933,935} Prin urmare, NCCN recomandă un efort

maxim pentru a obține o citoreducere completă în timpul IDS, indiferent dacă HIPEC este sau nu planificată.

Agentul HIPEC recomandat de NCCN este cisplatinul, 100 mg/m², așa cum a fost utilizat în M06OVH-OVHIPEC.⁹¹⁷ Deși acest studiu a testat un singur regim pentru NACT și pentru chimioterapia postoperatorie (carboplatin, aria sub curbă [AUC] 5–6 + paclitaxel, 175 mg/m² de suprafață corporală [BSA]), alte studii au utilizat o varietate de agenți, iar asocierea optimă a regimurilor pre/post-operatorii cu agentul HIPEC nu a fost stabilită. În prezent, NCCN Guidelines nu restricționează recomandarea HIPEC pe baza regimului selectat pentru chimioterapia NACT sau postoperatorie.

Tabelul 18. Studii comparative prospective care testează HIPEC pentru cancerul ovarian

Studiu	Paciente	Brațe de tratament	Metoda și regimul HIPEC	Rezultate intervenție chirurgicală/siguranță, Brațul A vs. B	Rezultate de eficacitate, Brațul A vs. B
Faza III non-R Centru unic Grecia 2003–2009 Spiliotis 2011 ⁹¹⁴	Recurent după CRS + chimio sistemică FIGO Stadiul IIIC– IV ^a	Brațul A (n = 24): CRS secundar →HIPEC →Chimioter. postop. Brațul B (n = 24): CRS secundar →Chimioter. postop.	Tehnică deschisă Perfuzie de 90-min la 42,5°C Cisplatin 50 mg/m ²	PCI medie: 21,2 vs. 19,8; NS CC-0 sau CC-1: 83% vs. 66%; <i>P</i> < 0,01 Complicații postoperatorii majore sau minore, grad 2–3: ^b 40% vs. 20%; <i>P</i> < 0,04	OS, Median (luni) ^c : 19,4 vs. 11,2; <i>P</i> < 0,05
Faza III RCT Centru unic Grecia 2006–2013 Spiliotis 2015 ⁹¹⁵	Recurentă după o intervenție chirurgicală primară + chimioterapie FIGO stadiul IIIC, IV ^d : 63%, 37%	Brațul A (n = 60): CRS secundar →HIPEC →Chimioter. postop. Brațul B (n = 60): CRS secundar →Chimioter. postop.	Tehnică deschisă/închisă: 66%/33% Perfuzie de 60 min la 42,5°C Pentru sensibilitate la platină (n = 34): • Cisplatin 100 mg/m ² + paclitaxel 175 mg/m ² Pentru rezistență la platină (n = 26): • Doxorubicin 35 mg/m ² + paclitaxel 175 mg/m ² • Doxorubicin 35 mg/m ² + mitomycin 15 mg/m ²	Extinderea bolii: • PCI <5: 12% vs. 13% • PCI 5 la <10: 40% vs. 37% • PCI ≥10: 48% vs. 50% Citoreducere: • CC-0: 65% vs. 55% • CC-1: 20% vs. 33% • CC-2: 15% vs. 12%	OS, mediu (luni): mediu 26,7 vs. 13,4; <i>P</i> = 0,006

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Studiu	Paciente	Brațe de tratament	Metoda și regimul HIPEC	Rezultate intervenție chirurgicală/siguranță, Brațul A vs. B	Rezultate de eficacitate, Brațul A vs. B
Faza III RCT Multicentru Coreea 2010–2016 Lim ASCO 2017 ⁹¹⁶	Primar Stadiul III/IV CRS optimal (<1 cm rezidual)	Brațul A (n = 92): CRS primar →HIPEC →Chimioter. postop. Brațul B (n = 92): CRS primar →Chimioter. postop.	Perfuzie de 90-min la 41,5°C Cisplatin 75 mg/m ²	Amplarea intervenției chirurgicale: NS Boală reziduală: NS Pierderi de sânge, transfuzii, neutropenie, trombocitopenie: NS Internare în spital: NS Timp operator (minute): 487 vs. 404; <i>P</i> < 0,001 Morbidity postop./mortalitate: NS ^e	PFS, rată 5 ani: 21% vs. 16%; NS OS, rată 5 ani: 51% vs. 49%; NS Paciente cu NACT: PFS, rată 2 ani: 37% vs. 30% OS, rată 5 ani: 48% vs. 28%
Faza III RCT OL M06OVH-OVHIPEC NCT00426257 8 spitale Olanda 2007–2016 Van driel 2018 ⁹¹⁷	Primar FIGO stadiul III Boală abdominală extinsă (90%) sau CRS primară incompletă (>1 cm rezidual) (10%)	NACT × 3 cicluri ^f →în caz de răspuns sau boală stabilă, atunci: Brațul A (n = 122): Interval CRS →Chimio postop ×3 cicluri ^f Brațul B (n = 123): Interval CRS →HIPEC →Chimio postop ×3 cicluri ^f	Tehnică deschisă Perfuzie de 90 min la 40°C Cisplatin 100 mg/m ²	CC-0: 67% vs. 69% Timp operator (minute): mediu 192 vs. 338 Internare în spital (zile): în medie 8 vs. 10 Grad 3–4 AEs: ^g 25% vs. 27%; NS Deces postop. (n): 1 vs. 0 Timpul de la CRS până la începerea chimioterapiei postoperatorii (zile): medie 30 vs. 33 A finalizat 3 cicluri de chimioterapie postoperatorie: 90% vs. 94%	RFS medie (luni): 10,7 vs. 14,2; HR, 0,66 (95% CI, 0,50–0,87); <i>P</i> = 0,003 OS medie (luni): 33,9 vs. 45,7; HR, 0,67 (95% CI, 0,48–0,94); <i>P</i> = 0,02

Abrevieri: AE, eveniment advers; AUC, aria sub curbă; CC, scorul de citoreducere completă; CC-0, fără boală reziduală; CC-1, noduli reziduali <2,5 mm; CC-2, noduli reziduali 0,25–2,5 cm; CC-3, noduli reziduali >2,5 cm; chemo, chimioterapie; CRS, chirurgie de citoreducere; HIPEC, chimioterapie intraperitoneală hipertermică; HR, raport de risc; NACT, chimioterapie neoadjuvantă; non-R, ne-randomizat; NS, nicio diferență semnificativă (între brațe); OL, deschis; OS, supraviețuire generală; PCI, indice de carcinomatoză peritoneală; PFS, supraviețuire fără progresie; postop, postoperator; RCT, studiu controlat randomizat; RFS, supraviețuire fără recidivă; SD, boală stabilă; y, ani.

^a Studiul a exclus pacientele cu metastaze în afara suprafețelor peritoneale (de exemplu, extra-abdominale, parenchimotoase, retroperitoneale voluminoase).

^b Complicațiile postoperatorii majore sau minore au inclus atât cele legate de intervenția chirurgicală, cât și cele legate de chimioterapie. Gradul 1 a fost definit ca absența complicațiilor; gradul 2, complicații minore; gradul 3, complicații majore care au necesitat reoperare sau internare la ICR; gradul 4, mortalitate în spital.

^c O extensie mai mare a rezecției și o PCI mai mică au fost corelate cu o OS îmbunătățită.

^d Au fost excluși pacientele cu boală pleurală sau cu metastaze pulmonare, >3 focare de obstrucție intestinală, boală voluminoasă în zona retroperitoneală sau în mezenterie, boală dincolo de abdomen sau metastaze splancnice.

^e Nicio diferență în ceea ce privește morbiditatea sau mortalitatea, cu excepția anemiei (67% vs. 50%, *P* = 0,025) și cu excepția creșterii creatininei (15% vs. 4%, *P* = 0,026).

^f Regimul NACT și chimioterapie postoperatorie: carboplatin (AUC 5–6) + paclitaxel (175 mg/m²). Randomizarea a fost efectuată după NACT, înainte de CRS de interval.

^g În M06OVH-OVHIPEC, au fost raportate AE de gradul 3–4 pentru perioada care a început la randomizare până la 6 săptămâni după ultimul ciclu de chimioterapie.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Monitorizarea răspunsului la terapia sistemică adjuvantă

După terminarea chimioterapiei, pacientele trebuie evaluate pentru răspunsul în timpul tratamentului și după acesta și monitorizate pentru orice complicații pe termen lung. Luați în considerare gestionarea simptomelor și cele mai bune îngrijiri de susținere și trimiteți pentru evaluarea îngrijirii paliative, dacă este cazul. A se vedea NCCN Guidelines pentru îngrijiri paliative și NCCN Guidelines pentru supraviețuire (disponibil la www.NCCN.org).

Pacientele care au finalizat tratamentul primar pentru boala în stadiul I (chirurgie singură sau cu terapie sistemică adjuvantă) trebuie monitorizate pentru recidivă. A se vedea *Recomandările de urmărire* de mai jos.

Pentru pacientele care au finalizat chimioterapia postoperatorie ca parte a tratamentului primar pentru boala în stadiile II–IV, se recomandă imagistica, după cum este indicat clinic, pentru a determina gradul de extindere a bolii, dacă există. Modalitățile de imagistică recomandate includ CT toracic/abdominal/pelvic, RMN, PET/CT sau PET (de la baza craniului până la jumătatea coapsei). Toată imagistica trebuie efectuată cu contrast, cu excepția cazului în care acesta este contraindicat. Pacientele care au CR, fără semne de boală sau PR pot fi eligibile pentru terapie de întreținere, așa cum este descris în secțiunea următoare (*Opțiuni după chimioterapia de primă linie*). Cele cu boală stabilă, persistentă sau progresivă trebuie gestionate așa cum este descris în secțiunea intitulată *Terapia pentru boala persistentă sau recidivă*.

Opțiuni după chimioterapia de primă linie

După tratamentul inițial (de exemplu, intervenție chirurgicală urmată de chimioterapie), pacientele trebuie supuse unei reevaluări clinice periodice. Observarea cu urmărire este recomandată pentru pacientele care aveau boala în stadiul I la prezentare și care nu prezintă semne de boală nouă. Recomandările privind supravegherea în timpul observării se regăsesc în

secțiunea *Monitorizare/Urmărire* (în cadrul secțiunii *Cancerul ovarian epitelial/Cancerul trompelor uterine/Cancerul peritoneal primar din algoritm*).

În cazul pacientelor care au avut boala în stadiile II–IV la prezentare, opțiunile care urmează intervenției chirurgicale și chimioterapiei depind de succesul acestor intervenții. Aceste paciente trebuie să fie evaluate cu ajutorul imagisticii, conform indicațiilor clinice, pentru a determina gradul de boală reziduală sau de progresie și pentru a depista noi metastaze. Imagistica trebuie să includă CT toracic/abdominal/pelvic, RMN, PET/CT sau PET (de la baza craniului până la jumătatea coapsei).

Pacientele cu boală persistentă sau progresie în timpul tratamentului inițial trebuie tratate cu abordări de linia a doua (A se vedea *Cancer ovarian epitelial/Cancerul trompelor uterine/Cancerul peritoneal primar: terapia pentru boala persistentă sau recidivă* din algoritm și *Boală recurentă* din secțiunea de mai jos).^{936,937}

Pentru pacientele cu boală în stadiu avansat (stadii II–IV) care, după terapia primară (intervenție chirurgicală plus chimioterapie), se află în remisiune clinică completă (adică ratele care au primit brațul chimioterapie/bevacizumspuns complet [CR], definit ca absența dovezilor definitive de boală^{936,937}), remisiune parțială (adică răspuns parțial [PR]) sau boală stabilă, opțiunile recomandate depind de amplitudinea răspunsului lor și de tipul de chimioterapie primară pe care l-au primit (A se vedea *Tratament postprimar: terapie de întreținere* în cadrul secțiunii *Cancerul ovarian epitelial/Cancerul trompelor uterine/Cancerul peritoneal primar din cadrul algoritmului*). Aceste recomandări au fost revizuite de mai multe ori în ultima vreme datorită datelor emergente din studiile clinice, rezumate în Tabelele 19, 20 și 21. Aceste date recente și impactul lor asupra recomandărilor sunt discutate în secțiunile de mai jos.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Terapia de întreținere cu bevacizumab

Așa cum a fost descris în detaliu în secțiunea anterioară intitulată *Bevacizumab în prima linie de tratament*, rezultatele studiilor GOG-0218 și ICON7 de fază III susțin utilizarea terapiei de întreținere cu bevacizumab ca agent unic pentru pacientele cu boală în stadiile II–IV care prezintă răspuns sau boală stabilă după chimioterapia postoperatorie cu unul dintre regimurile carboplatin/paclitaxel/bevacizumab utilizate în aceste studii (și recomandate de NCCN).⁸¹⁷⁻⁸¹⁹ Pe baza acestor rezultate, monoterapia cu bevacizumab a fost o opțiune recomandată pentru menținerea pacientelor cu boală în stadiile II–IV care se aflau în CR/PR după un tratament primar cu intervenție chirurgicală și unul dintre regimurile care conțin bevacizumab recomandate în prima linie. Cu toate acestea, din cauza rezultatelor din studiile ulterioare care au arătat beneficii ale inhibitorilor PARP, așa cum este descris mai jos, monoterapia cu bevacizumab nu mai este recomandată pentru pacientele cu mutații *BRCA1/2*, dar este în continuare recomandată ca opțiune pentru pacientele care au starea de mutație *BRCA1/2* de tip sălbatic sau necunoscut (în CR/PR după un regim de chimioterapie de primă linie recomandat care conține bevacizumab), deoarece aceste paciente au mai puține opțiuni de inhibitori PARP (A se vedea Tabelul 23).

Terapia de întreținere cu inhibitor PARP după chimioterapie primară

Mai mulți inhibitori PARP s-au dovedit a fi activi în cancerul ovarian recidivat⁹³⁸⁻⁹⁴⁵ și au fost aprobați de FDA pentru multiple indicații în cancerul ovarian (rezumate în Tabelul 22); recomandările corespunzătoare pot fi găsite în algoritmul din NCCN Guidelines pentru *Tratamentul postprimar: terapia de întreținere (OV-5)*, *Terapia pentru boala persistentă sau recidivă (OV-7)* și *Principiile terapiei sistemice: terapii acceptabile în caz de recidivă pentru cancerul ovarian epitelial (inclusiv LCOC)/cancerul trompei uterine/cancerul peritoneal primar (OV-C 7 și 8 din 10)*.

Mai recent, mai multe studii randomizate, dublu-orb, de fază III au testat inhibitorii PARP ca terapie de întreținere pentru pacientele cu cancer ovarian, al trompelor uterine sau peritoneal primar nou diagnosticat, confirmat histologic, în stadiul FIGO III/IV, care au finalizat chimioterapia de primă linie.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ Caracteristicile populațiilor de paciente din aceste studii sunt rezumate în Tabelul 20, iar rezultatele privind eficacitatea și siguranța sunt rezumate în Tabelul 19 și în Tabelul 21.

Tabelul 19. RCT de fază III care testează inhibitori PARP pentru întreținere după chimioterapia de primă linie: Eficacitate

Studiu	Terapie de întreținere	Urmărire, medie (luni)	PFS ^a (Brațul A versus B)		
			Populație	3 ani	HR [95% CI]
SOLO-1 NCT01844986 ⁷⁵²	Brațul A (n = 260): Olaparib Brațul B (n = 131): Placebo	40,7 vs. 41,2	Global (toate mut <i>BRCA1/2</i>)	60% vs. 27% ^c	0,30 [0,23–0,41]
			Populație	Median (luni)	HR [95% CI]
PAOLA-1/ ENGOT-OV25, NCT02477644 ⁷⁵³	Brațul A (n = 537): Olaparib + bevacizumab Brațul B (n = 269): Placebo + bevacizumab	22,7 vs. 24,0	Global	22,1 vs. 16,6 ^d	0,59 [0,49–0,72]
			Mut <i>BRCA1/2</i>	37,2 vs. 21,7	0,31 [0,20–0,47]
			<i>BRCA1/2</i> -wt/ND	18,9 vs. 16,0	0,71 [0,58–0,88]
			<i>BRCA1/2</i> -wt, HRD ^b	28,1 vs. 16,6	0,43 [0,28–0,66]
			HRP	16,6 vs. 16,2	1,00 [0,75–1,35]
			Populație	Median (luni)	HR [95% CI]
PRIMA/ ENGOT-OV26/	Brațul A (n = 487): Niraparib Brațul B (n = 246): Placebo	13,8	Global	13,8 vs. 8,2 ^d	0,62 [0,50–0,76]
			HRD	21,9 vs. 10,4 ^d	0,43 [0,31–0,59]

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

GOG-3012, NCT02655016 ⁷⁵⁴			Mut <i>BRCA1/2</i>	22,1 vs. 10,9	0,40 [0,27–0,62]
			<i>BRCA1/2</i> wt, HRD ^b	19,6 vs. 8,2	0,50 [0,31–0,83]
			HRP	8,1 vs. 5,4	0,68 [0,48–0,94]
Studiu	Terapie de întreținere → de primă linie ^e	Urmărire, medie (luni)	PFS (Brațul A versus C)		
VELIA/ GOG-3005 NCT02470585 ⁷⁵⁵	Brațul A (n = 375): Carbo/pac/pbo → pbo Brațul B (n = 383): Carbo/pac/veli → pbo Brațul C (n = 382): Carbo/pac/veli → veli	28	Populație	Median (luni)	HR [95% CI]
			Global	17,3 vs. 23,5 ^d	0,68 [0,56–0,83]
			Mut <i>BRCA1/2</i>	22,0 vs. 34,0 ^d	0,44 [0,28–0,68]
			<i>BRCA1/2</i> wt	15,1 vs. 18,2	0,80 [0,64–1,00]
			HRD ^b	20,5 vs. 31,9 ^d	0,57 [0,43–0,76]
			HRP	11,5 vs. 15,0	0,81 [0,69–1,09]

Abrevieri: BID, de două ori pe zi; carbo, carboplatin; CI, interval de încredere; HR, raport de risc; HRD, recombinare omoloagă deficitară; HRP, recombinare omoloagă specializată; mo, luni; mut, mutație; ND, nedeterminat (necunoscut); NR, nesemnlat; pac, paclitaxel; pbo, placebo; RCT, studiu controlat randomizat; veli, veliparib; wt, tip sălbatic.

^a Rezultatele au fost măsurate de la momentul randomizării (după terapia de primă linie).

^b Pentru PAOLA-1 și PRIMA, deficitul de recombinare omoloagă a fost definit ca mutație *BRCA1/2* sau un scor de instabilitate genomică (GIS) ≥42 pe testul myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories). Pentru VELIA, deficitul de recombinare omoloagă a fost definit ca mutație *BRCA1/2* sau un GIS ≥33 pe testul myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).

^c $P < 0,0001$

^d $P < 0,001$

^e Terapia de primă linie a fost de 6 cicluri, iar cea de întreținere de 30. Doza de veliparib în timpul chimioterapiei a fost de 150 mg BID. Doar cele care au finalizat cele 6 cicluri de terapie de primă linie fără progresie au fost tratate cu veliparib de întreținere cu un singur agent 300 mg (sau placebo) BID × 2 săptămâni, apoi veliparib 400 mg (sau placebo) BID.

Tabelul 20. RCT de fază III care testează inhibitori PARP pentru întreținere după chimioterapia de primă linie: Caracteristicile pacientei^a

Studiu	SOLO-1 ⁷⁵²	PAOLA-1 ⁷⁵³	PRIMA ⁷⁵⁴	VELIA ⁷⁵⁵
Terapie de întreținere testată	Olaparib vs. placebo	Bevacizumab + olaparib vs. bevacizumab + placebo	Niraparib vs. placebo	Veliparib vs. placebo
Caracteristicile pacientei:				
• Stadiul FIGO: III, IV	83%, 17%	70%, 30%	65%, 35%	77%, 23%
• Tipul cancerului: Seros de grad ridicat, endometrioid de grad ridicat, altele ^b	96%, 2,3%, 1,5%	96%, 2,5%, 1,7%	95%, 2,7%, 2,3%	100%, 0, 0
• Locul primar al cancerului: ovarian, peritoneal primar, al trompelor uterine	85%, 8%, 6%	86%, 8%, 6%	80%, 6,4%, 13%	NR
• Starea <i>BRCA1/2</i> : mutație, tip sălbatic, necunoscut	100%, 0, 0	29%, 67%, 4%	30%, NR, NR	26%, 65%, 9%
• Starea recombinării omoloage: deficitară, competentă, necunoscută ^c	100%, 0, 0	48%, 34%, 18%	51%, 34%, 15%	55%, 33%, 12%
Tratament primar și răspuns:				
• Chirurgie: PDS, IDS, niciunul	62%, 35%, 2%	51%, 42%, 7%	NR, 67%, NR	67%, 28%, 4%

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

• Boala reziduală macroscopică după intervenția chirurgicală (PDS sau IDS): niciuna, unele, necunoscută	76%, 19%, 1%	51%, 33%, 0	NR ^d	64%, 30%, 1%
• Terapie sistemică	Chimioterapie pe bază de platină ^e	Chimioterapie pe bază de platină-taxan ^f + bevacizumab	Chimioterapie pe bază de platină ^f	Paclitaxel/carboplatin/placebo vs. paclitaxel/carboplatin/veliparib
• Ciclurile terapiei sistemice: 6, 7–9, necunoscut	78%, 21%, 0 ^g	6–9 chimioterapie, 2–3 bevacizumab ^g	69%, 25%, 6%	6 ^f
• Răspuns după terapia sistemică: CR, PR ^h	82%, 18%	73%, 27%	69%, 31%	NR
• CA-125 ≤ULN după terapia sistemică	95%	86%	92%	NR

Abrevieri: CA-125, antigenul 125 al cancerului; CR, răspuns complet; HRD, recombinare omoloagă deficitară; HRP, recombinare omoloagă specializată; IDS, intervenție chirurgicală de reducere a intervalului (după terapia neoadjuvantă); NED, nicio dovadă de boală; NR, nu a fost raportat; PDS, intervenție chirurgicală de reducere primară frontală a volumului; PR, răspuns parțial; RCT, studiu controlat randomizat; ULN, limita superioară a normalului.

^a Toate pacientele au avut o boală nou diagnosticată, confirmată histologic. Datele arată procentul din totalul populației randomizate (n = 310 pentru SOLO-1, 806 pentru PAOLA-1, 733 pentru PRIMA, 1140 pentru VELIA).

^b În SOLO-1, alte tipuri de cancer au fost endometrioid și seroase mixte. În PAOLA-1, alte tipuri de cancer au inclus celule clare, nediferențiate sau altele; criteriile de intrare au permis cancerul seros de grad ridicat, endometrioid de grad ridicat și alte tipuri de cancer nemucinoase cu mutație *BRCA1/2* germinală nocivă. În cadrul studiului PRIMA, criteriile de intrare în studiu necesitau o histologie seroasă de grad ridicat sau endometrioidă de grad ridicat, însă 17 paciente au fost enumerate ca fiind „altele”, fără explicații suplimentare. Criteriile de intrare în VELIA au necesitat confirmarea histologică a seroasei de grad ridicat, dar nu au fost raportate date în acest sens.

^c Pentru PAOLA-1 și PRIMA, deficitul de recombinare omoloagă a fost definit ca mutație *BRCA1/2* sau un GIS ≥42 pe testul myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories). Pentru VELIA, deficitul de recombinare omoloagă a fost definit ca mutație *BRCA1/2* sau un GIS ≥33 pe testul myChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).

^d Criteriile de intrare pentru PRIMA au impus ca pacientele să aibă 1) boală în stadiul III cu tumoră reziduală vizibilă după intervenția chirurgicală primară; 2) boală inoperabilă în stadiul III; sau 3) orice boală în stadiul IV (nu este necesară prezența bolii reziduale după intervenția chirurgicală). 23,1% dintre paciente au avut boală în stadiul III cu tumoră reziduală după operația primară.

^e Agenții de chimioterapie utilizați în ambele brațe au fost paclitaxel (98% dintre paciente), carboplatin (91%), cisplatin (20%), docetaxel (6%) și gemcitabină (<1%). Alți agenți au fost utilizați la <1% dintre paciente doar în brațul olaparib: nab-paclitaxel, doxorubicină, ciclofosfamidă și bevacizumab.

^f Informațiile se bazează pe criteriile de intrare, deoarece datele nu au fost raportate.

^g În SOLO-1, 1% dintre paciente au avut 4 cicluri de chimioterapie.

^h În SOLO-1 și PAOLA-1, CR a fost definită ca NED pe imagistică (nicio boală măsurabilă/evaluabilă) și CA-125 ≤ULN. În SOLO-1, PR a fost definit ca o reducere cu 30% a volumului tumoral sau NED la imagistică cu CA-125 >ULN. În PAOLA-1, PR a fost definit ca dovadă radiologică a bolii, un nivel anormal de CA-125 sau ambele. În PRIMA, CR și PR au fost judecate prin „evaluarea investigatorului”; nu au fost dezvoltate criterii mai specifice. În VELIA, rata de răspuns pentru întreaga populație nu a fost raportată, iar răspunsul nu a fost necesar înainte de terapia de întreținere.

Monoterapie cu Olaparib

Studiul SOLO-1 a demonstrat o îmbunătățire remarcabilă a PFS cu olaparib cu agent unic față de placebo ca terapie de întreținere pentru pacientele cu mutație *BRCA1/2* germinală sau somatică care au avut o

CR/PR după chimioterapia de primă linie pe bază de platină (Tabelul 19).⁷⁵² Riscul de progresie sau de deces a fost cu 70% mai mic, cu o durată medie a PFS (de la randomizare) de 13,8 luni pentru placebo, iar durată mediană a PFS pentru olaparib nu a fost atinsă după o urmărire

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

medie de 41 de luni; datele privind OS sunt, de asemenea, imature. O analiză ulterioară a subgrupurilor a arătat că beneficiul PFS a fost semnificativ, indiferent de tipul de mutație *BRCA* (*BRCA1* vs. *BRCA2*).⁹⁴⁶ Pe baza rezultatelor SOLO-1, NCCN Guidelines includ monoterapia cu olaparib ca opțiune de terapie de întreținere pentru pacientele care au o mutație *BRCA1/2* și care au o CR sau PR după finalizarea tratamentului primar, inclusiv a intervenției chirurgicale și a chimioterapiei pe bază de platină (Tabelul 23).

SOLO-1 a exclus pacientele care au primit bevacizumab ca parte a terapiei sistemice primare, astfel încât eficacitatea olaparibului monoactiv după terapia primară cu chimioterapie/bevacizumab este necunoscută. Cu toate acestea, beneficiul adus de olaparib a fost considerabil și semnificativ în numeroase subgrupuri analizate.^{752,946} Este important de remarcat faptul că efectele olaparibului de întreținere asupra PFS (îmbunătățire de 70%; Tabelul 19)⁷⁵² sunt mult mai mari decât efectele asupra PFS raportate pentru adăugarea bevacizumabului atât la terapia inițială, cât și la cea de întreținere (îmbunătățire <30%).^{817,819,820} Curbele PFS din SOLO-1 arată o separare mare între olaparib și placebo pe toată durata studiului (urmărirea medie, 41 de luni),⁷⁵² în contrast cu rezultatele din GOG-0218 și ICON7 care arată curbe PFS care converg cu mult înainte de 40 de luni, chiar și pentru grupurile cu risc ridicat care s-au dovedit a beneficia cel mai mult de bevacizumab.^{819,820} În plus, analiza exploratorie a GOG-0218 pe baza statutului de mutație *BRCA* sugerează că bevacizumab ar putea să nu îmbunătățească PFS la pacientele cu mutații *BRCA1/2*.⁸²⁴ Studiul PAOLA-1 (descriș în secțiunea următoare) a sugerat că olaparibul de întreținere ar putea oferi un beneficiu PFS la pacientele care au primit bevacizumab în timpul chimioterapiei de primă linie.⁷⁵³ Din aceste motive, olaparibul cu agent unic este o opțiune de categoria 1 numai pentru pacientele care nu au avut bevacizumab ca terapie parțială sau primară, dar este o opțiune de categoria 2A pentru pacientele care au primit anterior bevacizumab, cu condiția ca acestea să

se afle în CR sau PR după finalizarea chimioterapiei (Tabelul 23). Comitetul NCCN a inclus o notă de subsol pentru a clarifica faptul că datele sunt limitate în ceea ce privește utilizarea olaparibului ca agent unic după o chimioterapie de primă linie pe bază de platină plus bevacizumab, dar că dovezile din alte subgrupuri sugerează că trebuie să fie luată în considerare ca opțiune pentru aceste paciente.

Olaparib + Bevacizumab

Studiul PAOLA-1 de fază III, dublu-orb, randomizat, a demonstrat o îmbunătățire remarcabilă a PFS (HR, 0,59) atunci când olaparib (față de placebo) a fost adăugat la bevacizumab de întreținere la pacientele care au o CR sau PR după chimioterapia de primă linie cu platină-taxane plus bevacizumab pentru boala avansată (Tabelul 19).⁷⁵³ Spre deosebire de SOLO-1, PAOLA-1 a inclus atât paciente cu mutații *BRCA1/2*, cât și fără astfel de mutații. Analizele pe subgrupuri au arătat că la fel ca în cazul studiului SOLO-1, pentru pacientele cu mutații *BRCA1/2*, olaparibul de întreținere a redus riscul de progresie sau de deces cu aproximativ 70% (Tabelul 19).⁷⁵³ O subanaliză ulterioară a constatat că beneficiul PFS al adăugării olaparibului la bevacizumab de întreținere a fost similar și semnificativ, indiferent de tipul de mutație *BRCA* (*BRCA1* vs. *BRCA2*).⁹⁴⁷ Pe baza acestor rezultate, întreținerea cu bevacizumab + olaparib este o opțiune de categoria 1 pentru pacientele care au o CR/PR după ce au finalizat tratamentul de primă linie care conține bevacizumab, iar bevacizumab cu agent unic a fost eliminat ca opțiune de tratament de întreținere în acest context.

PAOLA-1 a arătat, de asemenea, că adăugarea de olaparib la bevacizumab de întreținere a dus la o îmbunătățire mai mică, dar totuși semnificativă a PFS pentru cele cu *BRCA1/2* de tip sălbatic sau necunoscut (Tabelul 19).⁷⁵³ Datorită magnitudinii mai mici a acestui efect, NCCN Guidelines includ combinația olaparib + bevacizumab și monoterapia cu bevacizumab ca opțiuni de tratament de întreținere de

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

categoria 2A pentru pacientele cu starea mutației *BRCA1/2* de tip sălbatic sau necunoscut, care se află în CR sau PR după terminarea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină/combinăția bevacizumab (Tabelul 23).

În PAOLA-1, populația fără mutații *BRCA1/2* a fost subîmpărțită în continuare pe baza rezultatelor MyChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories), un test patentat pentru țesut tumoral care utilizează mai multe teste moleculare și combină mai mulți parametri (pierdere de heterozigozitate [LOH],⁹⁴⁸ dezechilibru alelic telomeric [TAI]⁹⁴⁹ și tranziții de stare pe scară largă [LST],⁹⁵⁰ pentru a determina scorul de instabilitate genomică (GIS), o măsură indirectă pentru prezența deficienței de recombinare omoloagă.^{951,952} Pentru a defini statutul de deficiență de recombinare omoloagă, a fost utilizat un prag GIS de 42, pe baza unor analize anterioare ale unei populații de cazuri de cancer mamar și ovarian care au arătat că acest prag a identificat 95% dintre pacientele care aveau deficiență *BRCA1/2*, definită ca 1) o mutație nocivă în *BRCA1* sau *BRCA2*, cu LOH în copia de tip sălbatic; sau ca 2) două mutații nocive în aceeași genă; sau ca 3) metilarea promotorului *BRCA1* cu LOH în copia de tip sălbatic.⁹⁵³ În rândul celor fără mutații *BRCA1/2*, beneficiul PFS al olaparibului de întreținere a fost semnificativ pentru cele cu deficiență de recombinare omoloagă (așa cum a fost definită de testul brevetat), dar nu a fost semnificativ pentru cele care nu aveau deficiență de recombinare omoloagă (Tabelul 19). Din acest motiv, comitetul NCCN a inclus următoarea notă de subsol referitoare la utilizarea bevacizumab + olaparib de întreținere: În absența unei mutații *BRCA1/2*, statutul de deficiență de recombinare omoloagă poate oferi informații privind amploarea beneficiului tratamentului cu inhibitori PARP (categoria 2B).

Rezultatele OS din PAOLA-1 nu au fost mature.

Monoterapie cu niraparib

Similar cu rezultatele SOLO-1 pentru monoterapia cu olaparib, studiul PRIMA a demonstrat o îmbunătățire remarcabilă a PFS cu niraparib ca agent unic (față de placebo) ca terapie de întreținere pentru pacientele cu mutație *BRCA1/2* care se aflau în CR/PR după o chimioterapie de primă linie pe bază de platină (Tabelul 19).⁷⁵⁴ Pe baza acestor rezultate, NCCN Guidelines includ niraparibul cu agent unic ca opțiune de terapie de întreținere pentru pacientele cu mutații *BRCA1/2* care au finalizat tratamentul primar, inclusiv chirurgia și terapia de primă linie pe bază de platină (Tabelul 23). Probabil că PRIMA nu a inclus numeroase paciente care au avut anterior bevacizumab ca parte a terapiei sistemice primare, astfel încât, pentru pacientele cu mutație *BRCA1/2*, niraparibul de întreținere este o opțiune de categoria 1 pentru cele care au avut chimioterapie de primă linie pe bază de platină fără bevacizumab și o opțiune de categoria 2A pentru cele care au avut bevacizumab împreună cu chimioterapia de primă linie pe bază de platină (Tabelul 23).

Spre deosebire de SOLO-1, prezența unei mutații *BRCA1/2* nu a făcut parte dintre criteriile de intrare pentru studiul PRIMA. PRIMA a inclus paciente care nu prezentau mutații nocive în *BRCA1/2*, iar rezultatele au arătat o îmbunătățire semnificativă a PFS cu niraparib (față de placebo) pentru întreaga populație. Analizele pe subgrupuri au arătat că efectul niraparibului de întreținere asupra PFS a fost încă semnificativ în rândul pacienților fără mutații *BRCA1/2* (HR, 0,71 [95% CI, 0,58–0,88]), deși mărimea efectului pare mai mică decât cea observată la pacientele cu mutații *BRCA1/2* (Tabelul 19). Pe baza acestor rezultate, NCCN Guidelines includ niraparibul cu agent unic ca opțiune pentru terapia de întreținere pentru pacientele cu *BRCA1/2* de tip sălbatic sau necunoscut, cu condiția ca acestea să se afle în CR sau PR după finalizarea chimioterapiei primare pe bază de platină (fără bevacizumab) (Tabelul 23). Având în vedere magnitudinea mai mică a efectului PFS la pacientele fără mutație *BRCA1/2* și faptul că PRIMA a inclus probabil foarte puține

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

paciente care au primit bevacizumab ca parte a tratamentului primar, niraparibul cu un singur agent nu este o opțiune de tratament de întreținere recomandată pentru cele care au *BRCA1/2* de tip sălbatic sau necunoscut și au primit bevacizumab ca parte a tratamentului primar (Tabelul 23).

La fel ca în PAOLA-1, în PRIMA, grupul de paciente fără mutație *BRCA1/2* a fost subdivizat în continuare în paciente cu recombinare omoloagă deficitară și specializată, pe baza unui prag GIS de 42, utilizând MyChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories).⁷⁵⁴ Rezultatele au arătat că efectul PFS al niraparibului (față de placebo) a rămas semnificativ pentru subgrupul mai mic de paciente cu deficiență de recombinare omoloagă, dar fără mutație *BRCA1/2* și a fost semnificativ, cu o tendință spre o magnitudine mai mică, pentru subgrupul cu recombinare omoloagă-specializată (Tabelul 19).⁷⁵⁴ Din cauza acestor rezultate, comitetul NCCN a ales să includă următoarea notă de subsol referitoare la utilizarea niraparibului de întreținere: în absența unei mutații *BRCA1/2*, statutul de deficiență de recombinare omoloagă poate oferi informații privind amploarea beneficiului tratamentului cu inhibitor PARP (categoria 2B).

Au fost raportate date privind OS din analiza intermediară (Tabelul 19), dar este prematur să se tragă concluzii din aceste rezultate.

Veliparib

Conceptul studiului VELIA de fază III a fost similar cu cel al studiilor GOG-0218 și ICON7 cu bevacizumab, deoarece a testat efectul adăugării veliparibului în timpul chimioterapiei de primă linie și, ulterior, ca agent unic de întreținere după terminarea chimioterapiei.⁷⁵⁵ VELIA nu a impus ca pacientele să aibă CR/PR înainte de a primi tratamentul de întreținere; acestea trebuiau doar să aibă absența progresiei în timpul tratamentului sistemic de primă linie (6 cicluri) și să nu prezinte toxicități limitative. Rezultatele au arătat că în timp ce adăugarea de veliparib în timpul chimioterapiei de primă linie nu a îmbunătățit semnificativ PFS în

comparație cu chimioterapia singură, cele care au primit veliparib în timpul chimioterapiei de primă linie și în timpul terapiei de întreținere au avut o PFS semnificativ îmbunătățită în comparație cu cele care au primit chimioterapie singură (cu placebo în timpul terapiei sistemice de primă linie și în timpul terapiei de întreținere; Tabelul 19). Analizele pe subgrupuri au arătat că în timp ce beneficiul PFS al veliparibului a părut să fie cel mai mare pentru cele cu mutație *BRCA1/2* și a fost semnificativ pentru cele cu deficiență de recombinare omoloagă (mutație *BRCA1/2* sau un GIS ≥ 33 pe testul myChoice CDx), efectul a fost mai mic și nu a fost semnificativ pentru subgrupul fără mutație *BRCA1/2* și pentru subgrupul care a fost eficient la recombinare omoloagă (fără mutație *BRCA1/2* și GIS < 33 ; Tabelul 19). Rezultatele OS nu au fost mature.⁷⁵⁵ Veliparib nu este recomandat în NCCN Guidelines, deoarece nu este aprobat de FDA pentru nicio indicație. Cu toate acestea, consecvența rezultatelor observate în VELIA sprijină utilizarea inhibitorilor PARP ca tratament de întreținere după chimioterapia de primă linie pe bază de platină și sugerează că este posibil ca adăugarea de inhibitori PARP în timpul chimioterapiei primare să nu ofere beneficii clinice substanțiale.

Siguranța inhibitorilor PARP

Tabelul 21 rezumă datele cheie privind siguranța pentru cele patru studii de fază III care testează tratamentul cu inhibitori PARP ca tratament de întreținere după terapia sistemică de primă linie. În toate studiile, întreținerea cu inhibitori PARP a fost asociată cu rate mai mari ale unui număr de reacții adverse nehematologice comune, cum ar fi oboseala/astenia, greața și vărsăturile (Tabelul 21). Aceste reacții adverse non-hematologice au avut tendința de a fi de grad scăzut și rareori au condus la întreruperea tratamentului în studiu.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ Terapia cu inhibitori PARP a fost asociată, de asemenea, cu un risc crescut pentru o serie de AE hematologice, cum ar fi anemia, neutropenia și trombocitopenia (Tabelul 21). AE hematologice au fost cele mai frecvente AE de grad ridicat (grad ≥ 3) și cea mai frecventă cauză de întrerupere a



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

medicamentului de studiu din cauza toxicității.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ Deși rar ($\leq 2\%$), terapia cu inhibitori PARP a fost asociată și cu riscul de sindrom mielodisplazic sau de leucemie mieloidă acută,⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ fiind menționată în etichetele FDA.^{954,955} Bevacizumab este asociat cu riscul de hipertensiune arterială; în cadrul studiului PAOLA-1, hipertensiunea arterială a fost un AE frecvent și un AE de grad ridicat frecvent în ambele brațe, deși nu a condus la întreruperea tratamentului.⁷⁵³ În toate studiile, ratele de AE de grad ridicat (grad ≥ 3) au fost mai mari pentru tratamentul de întreținere cu inhibitori PARP cu un singur agent, comparativ cu placebo. Cu toate acestea, în PAOLA-1, a existat doar o diferență mică între brațe în ceea ce privește

rata AE de grad ≥ 3 (Tabelul 21), iar AE grave au apărut la 31% în fiecare braț,⁷⁵³ ceea ce arată că riscul de AE de grad ridicat/serios a fost similar pentru bevacizumab de întreținere cu față de olaparib. Ratele de întrerupere a studiului din cauza toxicității au fost mai mari în cazul tratamentului de întreținere cu inhibitori PARP în toate studiile, inclusiv în PAOLA-1, în mare parte din cauza AE hematologice.

În studiile SOLO-1, PAOLA-1, PRIMA și VELIA, nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între brațele de tratament în ceea ce privește parametrii de QOL legați de sănătate evaluați.⁷⁵²⁻⁷⁵⁵

Discussion
update in
progress

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tabelul 21. Reacții adverse asociate cu întreținerea cu inhibitori PARP după terapia sistemică de primă linie^a

Studiu	SOLO-1 ⁷⁵²	PAOLA-1 ⁷⁵³	PRIMA ⁷⁵⁴	VELIA ⁷⁵⁵
Terapie de întreținere testată	Olaparib vs. placebo	Bevacizumab + olaparib vs. bevacizumab + placebo	Niraparib vs. placebo	Veliparib vs. placebo ^b
Doza de întreținere a inhibitorului PARP	300 mg BID	300 mg BID	300 mg QD ^c	300 mg BID × 2 săptămâni, apoi 400 mg BID
AE Grad 5	niciunul	<1% vs. 1%	0,4% vs. 0,4%	Niciunul
AE Grad ≥3	39% vs. 18%	57% vs. 51%	71% vs. 19%	45% vs. 32%
Reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului	12% vs. 2%	20% vs. 6%	12,0% vs. 2,5%	17% vs. 1%
AE comune non-hematologice (>20%), de orice grad, care diferă între brațe cu ≥9%	Greață: 77% vs. 38% Oboseală/astenie: 63% vs. 42% Vomitat: 40% vs. 15% Diaree: 34% vs. 25% Constipație: 28% vs. 19% Disgeuzie: 26% vs. 4% Apetit scăzut: 20% vs. 10%	Greață: 53% vs. 22% Oboseală/astenie: 53% vs. 32% Vomitat: 22% vs. 11% Hipertensiune: 46% vs. 60%	Greață: 57 vs. 28% Vomitat: 22% vs. 12% Constipație: 39% vs. 19% Dureri de cap: 26% vs. 15% Insomnie: 25% vs. 15%	Greață: 56% vs. 24% Vomitat: 34% vs. 12% Artralgie: 16% vs. 20%
AE non-hematologice comune (>5%), grad ≥3	Niciunul	Oboseală/astenie: 5% vs. 1% Hipertensiune: 19% vs. 30%	Hipertensiune: 6% vs. 1%	Greață: 5% vs. 1% Oboseală: 6% vs. 1%
AE hematologice comune (>20%), de orice grad, care diferă între brațe cu ≥9%	Anemie: 39% vs. 10% Neutropenie: 23% vs. 12%	Anemie: 41% vs. 10% Limfopenie: 24% vs. 9%	Anemie: 63% vs. 18% Neutropenie: 26% vs. 7% Scăderea numărului de neutrofile: 17% vs. 2% Trombocitopenie: 46% vs. 4% Scăderea numărului de trombocite: 28% vs. 1%	Trombocitopenie: 20% vs. 5%
AE hematologice comune (>5%), grad ≥3	Anemie: 22% vs. 2% Neutropenie: 9% vs. 5%	Anemie: 17 vs. <1% Limfopenie: 7% vs. 1% Neutropenie: 6% vs. 3%	Anemie: 31% vs. 2% Neutropenie: 13% vs. 1% Scăderea numărului de neutrofile: 8% vs. 0 Trombocitopenie: 29% vs. <1% Scăderea numărului de trombocite: 13% vs. 0	Anemie: 7% vs. 1% Trombocitopenie: 7% vs. <1% Neutropenie: 5% vs. 4%

Abrevieri: AE, evenimente adverse; BID, de două ori pe zi; QD, o dată pe zi.

^a Toxicități în timpul intervenției din cadrul studiului sau până la 30 de zile după întreruperea intervenției.

^b AE doar în timpul fazei de întreținere.

^c Revizuirea protocolului a permis o doză inițială de 200 mg QD la pacientele cu o greutate corporală inițială <77 kg, un număr de trombocite <15.000/mm³ sau ambele.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Indicații aprobate de FDA pentru terapia de întreținere după terapia sistemică de primă linie

Deși 3 inhibitori PARP (olaparib, rucaparib și niraparib) sunt aprobați pentru tratamentul de întreținere cu un singur agent la anumite pacienți care se află în CR sau PR după chimioterapia pe bază de platină pentru boala recidivată, olaparib, niraparib și olaparib + bevacizumab sunt în prezent singurele regimuri cu inhibitori PARP care sunt aprobate de FDA pentru tratamentul de întreținere după răspunsul la chimioterapia de primă linie la pacienții cu boală avansată nou diagnosticată (Tabelul 22).

Indicațiile aprobate de FDA sunt pentru pacienții cu cancer ovarian epitelial avansat, cu cancer de trompe uterine sau cu cancer peritoneal primar avansat, care se află în CR/PR la chimioterapia de primă linie pe bază de platină (Tabelul 22). Indicația FDA pentru olaparib ca agent unic

în acest context este limitată la cele cu o mutație *BRCA* nocivă sau suspectată a fi nocivă, iar indicația FDA pentru bevacizumab plus olaparib în acest context este limitată la cele cu deficiență de recombinare omoloagă, așa cum este definită de o mutație *BRCA* nocivă sau suspectată a fi nocivă și/sau instabilitate genetică, măsurată cu ajutorul unui diagnostic companion aprobat de FDA. Veliparib nu este în prezent aprobat de FDA.

Întreținerea cu bevacizumab ca agent unic este aprobată de FDA în acest context pentru pacienții cu cancer ovarian epitelial în stadii III–IV, cu cancer de trompe uterine sau cu cancer peritoneal primar care a fost tratat prin rezecție chirurgicală și asociere de carboplatin/paclitaxel/bevacizumab (Tabelul 22).

Tabelul 22. Indicații aprobate de FDA pentru bevacizumab și inhibitori PARP în cancerul ovarian

Agent Data USPI	Chimioterapie de primă linie	Mentținere după chimioterapia de primă linie	Terapia de recidivă	Întreținere după terapia de recidivă
Bevacizumab Septembrie 2020 ⁹⁵⁶	Pentru cancerul ovarian epitelial, al trompelor uterine sau cancerul peritoneal primar, în combinație cu carboplatin și paclitaxel, urmat de bevacizumab ca agent unic, pentru boala în stadiul III sau IV după rezecția chirurgicală inițială.		Pentru cancerul ovarian epitelial, al trompelor uterine sau cancerul peritoneal primar, în asociere cu paclitaxel, doxorubicină lipozomală pegiliată sau cu topotecan pentru boala recidivată rezistentă la platină, care a primit ≤2 regimuri anterioare de chimioterapie.	
			Pentru cancerul ovarian epitelial, al trompelor uterine sau cancerul peritoneal primar, în combinație cu carboplatin și paclitaxel sau cu carboplatin și gemcitabină, urmat de bevacizumab ca agent unic, pentru boala recidivată sensibilă la platină.	



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Agent Data USPI	Chimioterapie de primă linie	Menținere după chimioterapia de primă linie	Terapia de recidivă	Întreținere după terapia de recidivă
Niraparib Aprilie 2020 ⁹⁵⁴	Niciunul	Pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulte cu cancer ovarian epitelial avansat, al trompelor uterine sau cu cancer peritoneal primar avansat, care se află în CR și PR la chimioterapia de primă linie pe bază de platină.	Pentru tratamentul pacienților adulte cu cancer ovarian, al trompelor uterine sau peritoneal primar avansat care au fost tratate cu ≥3 regimuri anterioare de chimioterapie și al căror cancer este asociat cu un statut HRD-pozitiv, definit fie prin: <ul style="list-style-type: none"> o mutație <i>BRCA</i> nocivă sau suspectată a fi nocivă,^a fie prin; instabilitate genomică^a și care au progresat la >6 luni de la răspunsul la ultima chimioterapie pe bază de platină. 	Pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulte cu cancer ovarian epitelial recidivat, al trompelor uterine sau cu cancer peritoneal primar recidivat, care se află în CR sau PR la chimioterapia pe bază de platină.
Olaparib Mai 2020 ⁹⁵⁵	Niciunul	Pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulte cu cancer epitelial ovarian, al trompelor uterine sau peritoneal primar avansat, cu mutație germinală sau somatică <i>BRCA</i> nocivă sau presupusă nocivă ^b , care se află în CR sau PR la chimioterapia de primă linie pe bază de platină. În asociere cu bevacizumab pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulte cu cancer ovarian epitelial avansat, al trompelor uterine sau cu cancer peritoneal primar, care se află în CR sau PR la chimioterapia de primă linie pe bază de platină și al căror cancer este asociat cu statutul HRD-pozitiv, definit prin: <ul style="list-style-type: none"> o mutație <i>BRCA</i> nocivă sau suspectată a fi nocivă^b, și/sau; instabilitate genomică^b. 	Pentru tratamentul pacienților adulte cu cancer ovarian avansat cu mutație <i>BRCA</i> germinală nocivă sau suspectată a fi nocivă ^b , care au fost tratate cu ≥3 linii anterioare de chimioterapie.	Pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulte cu cancer ovarian epitelial recidivat, al trompelor uterine sau cu cancer peritoneal primar recidivat, care se află în CR sau PR la chimioterapia pe bază de platină.
Rucaparib Oct 2020 ⁹⁵⁷	Niciunul	Niciunul	Pentru tratamentul pacienților adulte cu cancer epitelial ovarian, al trompelor uterine sau peritoneal primar asociat mutațiilor <i>BRCA</i> nocive ^c (germinal și/sau somatic), care au fost tratate cu ≥2 linii anterioare de chimioterapie.	Pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulte cu cancer ovarian epitelial recidivat, al trompelor uterine sau cu cancer peritoneal primar recidivat, care se află în CR sau PR la chimioterapia pe bază de platină.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Abreviere: CR, răspuns complet; HRD, deficiență de recombinare omoloagă; PR, răspuns parțial; USPI, informații pentru prescriere în SUA.

^a Selectați pacientele pentru terapie pe baza unui diagnostic companion aprobat de FDA pentru niraparib.

^b Selectați pacientele pentru terapie pe baza unui diagnostic companion aprobat de FDA pentru olaparib.

^c Selectați pacientele pentru terapie pe baza unui diagnostic companion aprobat de FDA pentru rucaparib.

Recomandări NCCN pentru întreținere după chimioterapia primară

Pentru pacientele care au finalizat intervenția chirurgicală primară și terapia sistemică, opțiunile recomandate de NCCN pentru gestionarea pacientelor care au finalizat terapia primară sunt rezumate în Tabelul 23, inclusiv opțiunile de terapie de întreținere. Opțiunile recomandate depind de stadiul bolii, de agenții utilizați pentru terapia sistemică primară, de răspunsul la tratamentul primar și de statutul mutației *BRCA1/2*. Pentru opțiunile de terapie de întreținere, Tabelul 23 arată, de asemenea, care dintre opțiunile recomandate de NCCN sunt în concordanță cu o indicație aprobată de FDA, precum și opțiunile în concordanță cu o indicație aprobată de FDA care nu sunt recomandate în NCCN Guidelines. Discrepanțele dintre recomandările NCCN și indicațiile aprobate de FDA sunt evidențiate cu galben. Tabelul 23 prezintă studiile care au furnizat date care susțin opțiunile de terapie de întreținere. După cum se ilustrează în Tabelul 23, există câteva discrepanțe cheie între indicațiile FDA și recomandările din NCCN Guidelines.

- 1) Indicația aprobată de FDA pentru bevacizumab de întreținere este limitată la pacientele cu boală în stadiile III–IV, în timp ce NCCN Guidelines includ acest tratament ca opțiune pentru boala în stadiul II. Raționamentul pentru acest lucru este discutat mai jos, în secțiunea *Selectarea pacientelor pentru terapie de întreținere, stadiul bolii*.
- 2) Indicația aprobată de FDA pentru bevacizumab de întreținere nu este calificată pe baza statutului de mutație *BRCA1/2*. În schimb, întreținerea cu bevacizumab ca agent unic din NCCN Guidelines este limitată la cele fără mutație *BRCA1/2*. Motivația acestui lucru

este discutată mai sus, în secțiunea intitulată *Olaparib + Bevacizumab*.

- 3) Indicația aprobată de FDA pentru terapia de întreținere a combinației olaparib/bevacizumab nu specifică faptul că pacientele trebuie să fi primit anterior bevacizumab, în timp ce NCCN Guidelines restricționează această opțiune la cele care au primit anterior bevacizumab, deoarece nu există date din studii prospective randomizate care să sugereze că bevacizumab de întreținere le oferă vreun beneficiu clinic celor care nu au primit anterior bevacizumab în combinație cu chimioterapia pe bază de platină.
- 4) Indicația aprobată de FDA pentru tratamentul de întreținere cu olaparib/bevacizumab în asociere este limitată la pacientele cu mutații *BRCA1/2* sau cu instabilitate genomică, probabil pe baza rezultatelor analizei subgrupurilor din PAOLA-1 care nu a arătat niciun beneficiu în ceea ce privește PFS pentru cele care nu au deficiență de recombinare omoloagă. NCCN Guidelines includ terapia de întreținere combinată olaparib/bevacizumab ca opțiune, indiferent de stadiul de deficiență de recombinare omoloagă, alegând în schimb să se concentreze pe beneficiul PFS observat pentru subgrupul mai mare de paciente fără mutație *BRCA1/2* (care nu este subdivizat în continuare în funcție de stadiul de deficiență de recombinare omoloagă).
- 5) Indicația aprobată de FDA pentru menținerea niraparibului nu este restricționată de starea mutației *BRCA1/2* sau dacă bevacizumab a fost administrat în asociere cu chimioterapia pe bază de platină.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Cu toate acestea, în NCCN Guidelines, pentru pacientele care au primit bevacizumab ca parte a terapiei primare, niraparib este o opțiune de întreținere doar pentru cele cu mutație *BRCA1/2*. Raționamentul pentru acest lucru este descris în secțiunea de mai sus intitulată *Monoterapie cu niraparib*.

dintre opțiunile recomandate pentru tratamentul de întreținere, este important să se ia în considerare criteriile de eligibilitate și caracteristicile populației de paciente înrolate în studiile care susțin opțiunile de tratament de întreținere. Următoarele secțiuni descriu considerațiile pentru selectarea terapiei de întreținere.

Atunci când se stabilește dacă o pacientă este o candidată pentru tratamentul de întreținere după tratamentul de primă linie și se selectează

Discussion
update in
progress

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tabelul 23. Opțiunile recomandate de NCCN pentru tratamentul de întreținere după chimioterapia de primă linie^a

Stadiul patologic	Statutul <i>BRCA</i> 1/2	Terapie sistemică primară ^b	Răspunsul la terapia primară	Opțiuni recomandate	Categoria	Indicație FDA ^e	Studiu de susținere (și citate)
Oricare	Oricare	Oricare	SD/PD	Terapie pentru boala persistentă sau recidivă	2A	N/A	N/A
Stadiul I	Oricare	Oricare	CR/PR	Observare	2A	N/A	N/A
Stadiul II–IV	Cu mutație	Chimioterapie pe bază de platină	CR	Observare	2A	N/A	N/A
			CR/PR	Olaparib	1	Da	SOLO-1 ⁷⁵²
				Bevacizumab + olaparib	NR	Da	Extrapolare din PAOLA-1 ⁷⁵³
				Niraparib	1	Da	PRIMA ⁷⁵⁴
Stadiul II–IV	Cu mutație	Chimioterapie pe bază de platină + bevacizumab	CR/PR	Bevacizumab	NR	Numai pentru stadiul III–IV	GOG-0218, ⁸¹⁷ ICON7 ^{818,819}
				Olaparib ^d	2A	Da	Extrapolare din SOLO-1 ⁷⁵² și din PAOLA-1 ⁷⁵³
				Bevacizumab + olaparib	1	Da	PAOLA-1 ⁷⁵³
				Niraparib ^d	2A	Da	Extrapolare din PRIMA ⁷⁵⁴
Stadiul II–IV	De tip sălbatic sau necunoscut	Chimioterapie pe bază de platină	CR	Observare	2A	N/A	N/A
			CR/PR	Bevacizumab + olaparib	NR	Da, pentru pacientele cu instabilitate genomică	Extrapolare din PAOLA-1 ⁷⁵³
				Niraparib ^c	2A	Da	PRIMA ⁷⁵⁴
			SD/PD	Terapie pentru boala persistentă sau recidivă	2A	N/A	N/A
Stadiul II–IV	De tip sălbatic sau necunoscut	Chimioterapie pe bază de platină + bevacizumab	CR/PR	Bevacizumab	2A	Numai pentru stadiul III–IV	GOG-0218, ⁸¹⁷ ICON7 ^{818,819}
				Bevacizumab + olaparib ^c	2A	Numai pentru pacientele cu instabilitate genomică	PAOLA-1 ⁷⁵³
				Niraparib	NR	Da	Extrapolare din PRIMA ⁷⁵⁴

CR, remisiune/răspuns clinice complete, fără semne de boală; N/A, nu se aplică; PD, boală progresivă; PR, remisiune/răspuns parțial; NR, nerecomandat de NCCN; SD, boală stabilă.

- ^a Opțiunile prezentate în acest tabel se referă la paciențele cu cancer ovarian, al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar care au fost supuse unui tratament primar conform recomandărilor din NCCN Guidelines, fie 1) chirurgie inițială plus terapie sistemică adjuvantă; fie 2) NACT, IDS și terapie sistemică adjuvantă postoperatorie.
- ^b Opțiunile de terapie de întreținere recomandate sunt pentru cele care au fost supuse unei terapii sistemice primare cu un regim recomandat de NCCN. A se vedea *Principii de terapie sistemică: regimuri de terapie sistemică primară* din algoritmul pentru opțiuni.
- ^c În absența unei mutații *BRCA1/2*, starea de deficiență de recombinare omoloagă poate oferi informații cu privire la amploarea beneficiului terapiei cu inhibitori PARP (categoria 2B).
- ^d După terapia de primă linie cu bevacizumab, datele sunt limitate în ceea ce privește terapia de întreținere cu un inhibitor PARP cu un singur agent (olaparib sau niraparib) pentru paciențele cu o mutație *BRCA1/2*. Cu toate acestea, pe baza magnitudinii beneficiului tratamentului de întreținere cu inhibitori PARP pentru alte subgrupe, se poate lua în considerare utilizarea inhibitorilor PARP cu agent unic.
- ^e Coloana Indicație FDA indică opțiunile în concordanță cu o indicație aprobată de FDA.

Selectarea pacienților pentru terapia de întreținere

Diagnosticul și tipul de cancer

După cum se arată în Tabelul 20, studiile care au testat inhibitorii PARP ca terapie de întreținere după terapia sistemică de primă linie au înrolat pacienți cu cancer ovarian, peritoneal primar sau al trompelor uterine nou diagnosticat, confirmat histologic. Indicațiile FDA în acest context pentru olaparib, olaparib + bevacizumab și niraparib se aplică tuturor cancerelor care își au originea în oricare dintre aceste localizări primare (Tabelul 22).

Deși majoritatea pacienților din studiile care au testat întreținerea cu inhibitori PARP după terapia primară au avut histologie seroasă de grad ridicat (95–100%), câteva dintre aceste studii (de exemplu, SOLO-1, PAOLA-1, PRIMA), au inclus un procent mic de pacienți cu endometrioid de grad ridicat (2,3–2,7%) și un procent mic cu alte tipuri de cancer (1,5–2,3%; Tabelul 20). Recomandările din NCCN Guidelines privind opțiunile de întreținere se aplică pacienților cu tipuri de cancer de grad ridicat seros sau endometrioid de grad 2/3. Nu este clar dacă aceste terapii de întreținere sunt adecvate pentru paciențele cu tipuri mai puțin frecvente de cancer ovarian epitelial (de exemplu, carcinosarcom, carcinom cu celule clare, carcinom mucinos, endometrioid de gradul 1, seros de grad scăzut).

Indicațiile FDA pentru inhibitorii PARP în acest context sunt toate pentru cancerul „epitelial” (Tabelul 22).

Stadiul bolii

Studiile care au testat terapia de întreținere cu inhibitori PARP după tratamentul de primă linie au impus ca toate paciențele să aibă un stadiu FIGO III–IV, iar majoritatea pacienților au avut boala în stadiul III (65–83%; a se vedea Tabelul 20). Cazurile de boală în stadiul II la diagnosticul inițial sunt rare, în special în rândul pacienților care au fost supuse unei stadializări chirurgicale complete, astfel încât există puține date și o probabilitate scăzută de a se realiza studii viitoare care să abordeze întrebarea dacă este oportună utilizarea inhibitorilor PARP ca tratament de întreținere după finalizarea tratamentului primar pentru boala în stadiul II. Din acest motiv, comitetul NCCN a decis că opțiunile de terapie de întreținere cu inhibitori PARP (adică olaparib, niraparib, olaparib + bevacizumab) pentru paciențele care au finalizat chimioterapia de primă linie sunt recomandate pentru boala în stadiile III–IV și trebuie să fie luate în considerare și pentru paciențele care au boala în stadiul II, menționând că datele de susținere sunt limitate pentru stadiul II. Aceste opțiuni de terapie de întreținere nu sunt recomandate pentru paciențele cu boală în stadiul I (Tabelul 23). Indicațiile FDA pentru olaparib, olaparib + bevacizumab și niraparib ca opțiuni de terapie de întreținere după

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

chimioterapia de primă linie sunt pentru pacientele cu boală „avansată”, care nu este clar definită (Tabelul 22).

Regimurile GOG-0218 și ICON7 pentru chimioterapie de primă linie pe bază de platină cu bevacizumab concomitent, urmată de bevacizumab de întreținere cu un singur agent, sunt recomandate în NCCN Guidelines ca opțiuni pentru boala în stadiile III–IV, iar comitetul NCCN recomandă că acestea pot fi luate în considerare pentru pacientele cu boală în stadiul II. Acestea nu sunt recomandate pentru boala în stadiul I. Utilizarea în stadiul II trebuie să ia în considerare faptul că GOG-0218 a inclus doar stadii III–IV⁸¹⁷ și, deși ICON7 a inclus paciente cu stadii I/II cu risc ridicat, subanalizele au arătat cel mai mare beneficiu al bevacizumabului în rândul pacientelor cu boală mai avansată, fără un impact semnificativ al bevacizumabului asupra OS pentru pacientele cu boală în stadii mai precoce.⁸¹⁹ Indicația corespunzătoare aprobată de FDA pentru carboplatin/paclitaxel/bevacizumab urmat de bevacizumab ca agent unic este limitată la boala în stadiul III–IV (Tabelul 22).

Starea mutației *BRCA1/2*

Deoarece starea mutațiilor *BRCA1/2* este importantă pentru selectarea terapiei de întreținere la pacientele cu boală în stadiile II–IV care răspund la tratamentul primar, NCCN Guidelines recomandă depistarea mutațiilor *BRCA1* și *BRCA2* mai devreme în cursul examinării și în cursul tratamentului primar. Evaluarea riscului genetic și testarea *BRCA1/2* trebuie să fie inițiate imediat ce diagnosticul a fost confirmat histologic prin evaluarea țesutului tumoral. Chimioterapia primară nu trebuie să fie amânată pentru o sesizare de consiliere genetică, deoarece întârzierea dintre intervenția chirurgicală și începerea chimioterapiei este asociată cu rezultate mai slabe,^{528,958} iar întreținerea nu ar fi inițiată până la finalizarea chimioterapiei de primă linie pe bază de platină, care durează (cel puțin) 18 săptămâni. NCCN Guidelines recomandă ca testarea *BRCA* să fie

efectuată cu ajutorul unui test aprobat de FDA sau cu ajutorul unui alt test validat, efectuat într-o unitate aprobată de CLIA.

Deficiența de recombinare omoloagă

Există un consens asupra faptului că prezența unei mutații germinale sau somatice dăunătoare în *BRCA1* sau *BRCA2* oferă un nivel de deficiență de recombinare omoloagă care este relevant din punct de vedere clinic pentru selectarea terapiei pentru pacientele cu cancer ovarian. Cu toate acestea, pentru pacientele cu cancer ovarian care nu prezintă o mutație nocivă sau suspectată a fi nocivă în *BRCA1* sau *BRCA2*, au fost propuse diverse markere moleculare și diverși parametri, pentru a stabili asocierea cancerului cu un nivel relevant din punct de vedere clinic de deficit de recombinare omoloagă. În cadrul studiilor PAOLA-1, PRIMA și VELIA au fost utilizate diferite metode și valori limită.⁷⁵³⁻⁷⁵⁵ Deoarece în PRIMA, regimul de studiu testat a îmbunătățit PFS (comparativ cu controlul) chiar și în rândul subgrupurilor de recombinare omoloagă „specializată”, dar nu același lucru a fost valabil în PAOLA-1 sau în VELIA (Tabelul 19), nu este clar dacă testele și valorile limită utilizate pentru a atribui deficiența de recombinare omoloagă în aceste studii trebuie să fie utilizate pentru a informa despre selectarea tratamentului de întreținere după tratamentul de primă linie. Acesta este un domeniu de investigație în curs de desfășurare și, ca atare, comitetul NCCN nu este pregătit să recomande o anumită abordare pentru determinarea deficienței de recombinare omoloagă la pacientele cu cancer ovarian care nu au o mutație *BRCA1/2*.

Tratament primar

Toate cele patru studii care au testat întreținerea cu inhibitori PARP după tratamentul primar au inclus atât paciente care au primit PDS inițial urmat de chimioterapie adjuvantă, cât și paciente care au primit NACT cu IDS și chimioterapie adjuvantă (Tabelul 20). În cazul studiilor cu date raportate privind tipurile de chirurgie primară primite (de exemplu, SOLO-1, PAOLA-1, VELIA), mai mult de jumătate dintre paciente au avut PDS în avans,

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

majoritatea celor rămase au avut NACT și IDS, iar foarte puține nu au avut nicio intervenție chirurgicală primară ($\leq 7\%$; Tabelul 20). În aceste trei studii, mai mult de jumătate din populație a fost supusă unei intervenții chirurgicale care nu a avut ca rezultat nicio boală reziduală macroscopică după operație (Tabelul 20). În SOLO-1 și PAOLA-1, analizele de subgrup au arătat un beneficiu semnificativ pentru PFS în urma menținerii inhibitorului PARP, indiferent de tipul de intervenție chirurgicală primară (PDS vs. IDS) și de prezența sau de absența bolii reziduale macroscopice după intervenția chirurgicală primară.^{753,946} Analizele pe subgrupuri ale VELIA au arătat un beneficiu pentru PFS din partea veliparib indiferent de tipul de intervenție chirurgicală primară (PDS vs. IDS).⁷⁵⁵

Spre deosebire de celelalte trei studii, studiul PRIMA a impus ca pacientele în stadiul III să aibă fie boală nerezecabilă, fie boală reziduală vizibilă după chirurgia primară și a inclus probabil mai multe paciente tratate cu IDS (față de PDS), astfel încât o proporție mult mai mică din populație a avut o intervenție chirurgicală care nu a dus la apariția bolii macroscopice. Pentru PRIMA, datele privind intervențiile chirurgicale primare primite și amplexarea bolii reziduale după intervenția chirurgicală nu au fost raportate în mod clar. Raportul PRIMA nu a inclus analize de subgrupuri bazate pe tipul de operație sau pe boala reziduală după intervenția chirurgicală, dar a arătat că beneficiul PFS asociat cu niraparibul de întreținere a fost semnificativ atât pentru cei cu NACT anterior, cât și pentru cei fără NACT anterior.⁷⁵⁴

În SOLO-1, PAOLA-1 și PRIMA, majoritatea pacientelor au avut cel puțin 6 cicluri de chimioterapie pe bază de platină ca parte a tratamentului primar (Tabelul 20). În SOLO-1 și PAOLA-1 au fost permise atât regimuri IV, cât și regimuri IP/IV.^{752,753} În NCCN Guidelines, toate regimurile IV și IP/IV recomandate pentru chimioterapia primară neoadjuvantă/adjuvantă la pacientele cu boală seroasă de grad ridicat sau endometrioidă în stadiul II–IV includ 6 cicluri de chimioterapie combinată pe bază de platină (A se

vedea *Principii de terapie sistemică: regimuri de terapie sistemică primară* din algoritm).

SOLO-1, PAOLA-1 și PRIMA au solicitat ca pacientele să aibă CR sau PR înainte de inițierea terapiei de întreținere, iar majoritatea au avut RC după terapia sistemică primară, deși definițiile de CR și de PR au variat (Tabelul 20). Analizele pe subgrupuri în SOLO-1 și PRIMA au arătat că beneficiul PFS al menținerii cu inhibitori PARP cu un singur agent a fost semnificativ, indiferent de profunzimea răspunsului (CR vs. PR) după terapia sistemică de primă linie.^{752,754} VELIA nu a solicitat ca pacientele să aibă CR sau PR după chimioterapia primară ca un criteriu pentru a beneficia de terapia de întreținere cu veliparib și nu a raportat rata de răspuns pentru populația totală.⁷⁵⁵

Recomandările NCCN pentru bevacizumab de întreținere și inhibitori PARP se aplică pacienților cu CR (fără semne de boală) sau PR după chirurgia de reducere a volumului și chimioterapie, inclusiv celor tratate cu PDS urmată de chimioterapie adjuvantă și celor tratate cu NACT, IDS și chimioterapie adjuvantă. Terapia de întreținere nu este recomandată pentru pacientele care prezintă o boală progresivă sau stabilă în urma tratamentului primar; aceste paciente trebuie tratate cu opțiunile de terapie pentru recidivă, așa cum se arată în secțiunea *Terapia pentru boala persistentă sau recidivă* din cadrul secțiunii *Cancerul ovarian epitelial/ Cancerul trompelor uterine/ Cancerul peritoneal primar din algoritm*.

Terapii de întreținere care nu mai sunt recomandate

Terapia de întreținere cu paclitaxel

Pe baza rezultatelor studiului randomizat GOG-178, paclitaxel era o opțiune de terapie post-remisie pentru pacientele cu stadii II–IV și CR după terapia de primă linie. La pacientele cu CR după 5–6 cicluri inițiale de combinație platină/paclitaxel, cele care au primit 12 față de 3 cicluri suplimentare de paclitaxel au susținut un avantaj în ceea ce privește PFS (22 față de 14 luni; $P = 0,006$), deși nu s-a înregistrat nicio îmbunătățire

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

semnificativă a OS.^{959,960} O întreținere mai lungă cu paclitaxel a fost asociată cu rate mai mari de neuropatie de gradul 2–3 și cu durere de gradul 3.⁹⁶⁰ Rezultatele mai recente ale studiilor randomizate de fază III au arătat că pentru pacientele cu CR după o chimioterapie de primă linie pe bază de platină/taxan, tratamentul de întreținere cu paclitaxel (față de observare) nu a îmbunătățit PFS sau OS și a fost asociat cu rate mai mari de toxicitate GI și de neurotoxicitate.^{961,962} Din aceste motive, NCCN Guidelines nu mai includ paclitaxel ca opțiune pentru tratamentul de întreținere după chimioterapia primară.

Terapia de întreținere cu pazopanib

Pazopanib era o opțiune de terapie post-remisie recomandată pentru pacientele cu boală în stadiile II–IV în CR clinică după chimioterapia de primă linie. Această recomandare se baza pe studiul randomizat AGO-OVAR 16 de fază III, care a arătat o îmbunătățire a PFS cu pazopanib față de placebo (17,9 vs. 12,3 luni; HR, 0,77; 95% CI, 0,64–0,91; $P = 0,0021$) la pacientele cu stadiu FIGO II–IV și fără dovezi de progresie sau boală persistentă (>2 cm) după intervenția chirurgicală plus chimioterapie cu platină-taxan (≥ 5 cicluri).^{963,964} Pazopanib a fost o recomandare de categoria 2B pentru tratamentul post-remisiune, deoarece FDA nu a aprobat această indicație,⁹⁶⁵ nu a existat o creștere a OS, iar profilul de siguranță a fost îngrijorător.⁹⁶⁴ Rezultatele privind siguranța din AGO-OVAR 16 au arătat că pazopanibul a fost asociat cu rate semnificativ mai mari ale anumitor toxicități de gradul 3–4, inclusiv hipertensiune, neutropenie, toxicitate legată de ficat, diaree, oboseală, trombocitopenie și eritrodisestezie palmo-plurală și că multe dintre aceste toxicități au contribuit la o rată crescută de întrerupere a tratamentului (rata de întrerupere din cauza AE pentru pazopanib vs. control: 33,3% vs. 5,6%).⁹⁶³ O analiză recentă a AGO-OVAR 16 a arătat că pazopanibul de întreținere a fost asociat cu o mai slabă QOL, adesea din cauza diareei persistente.⁹⁵⁸ În instituțiile membre NCCN, pazopanib este rar sau niciodată utilizat pentru întreținere după chimioterapia primară pentru

cancer ovarian. Consensul comitetului NCCN a susținut eliminarea pazopanibului post-remisiune ca opțiune pentru terapia de întreținere după chimioterapia de primă linie.

Reacții medicamentoase

Practic, toate medicamentele au potențialul de a provoca reacții adverse în timpul perfuziei, care pot fi clasificate ca reacții la perfuzie sau reacții alergice și pot apărea fie în timpul perfuziei, fie după terminarea perfuziei (chiar și câteva zile mai târziu).⁹⁶⁶⁻⁹⁷⁰ Medicamentele utilizate în tratamentul oncologic ginecologic și care provoacă mai frecvent reacții adverse includ carboplatin, cisplatin, docetaxel, doxorubicin lipozomal, oxaliplatin și paclitaxel.⁹⁷⁰ Reacțiile medicamentoase pot apărea atât la administrarea IV, cât și la administrarea IP a acestor medicamente.⁹⁷¹ Cele mai multe dintre aceste reacții medicamentoase sunt reacții ușoare la perfuzie, dar pot apărea reacții de hipersensibilitate (alergice) mai severe și anafilaxie, care poate pune viața în pericol.⁹⁷¹⁻⁹⁷⁴

Simptomele reacțiilor (ușoare) la perfuzie includ bufeuri, erupții cutanate, febră, senzație de opresiune toracică, modificări ușoare ale tensiunii arteriale, dureri de spate și frisoane (Tabelul 24). Reacțiile adverse asociate cu tendința medicamentelor taxane (de exemplu, docetaxel, paclitaxel) și a agenților bioterapeutici de a fi reacții ușoare legate de perfuzie sunt adesea atribuite cremoforului din paclitaxel și tind să apară în timpul primelor câteva cicluri de tratament (deși pot fi observate în timpul oricărei perfuzii, indiferent de numărul de cicluri anterioare administrate). Reacțiile ușoare la perfuzie sunt frecvente cu paclitaxel (27% dintre paciente),⁹⁷⁵ dar reacțiile ușoare pot apărea și cu doxorubicin lipozomal,⁹⁷⁶ docetaxel sau chiar cu agenți de platină (de exemplu, carboplatin, cisplatin).

Reacțiile alergice (adică adevăratele alergii medicamentoase) sunt mai frecvente cu agenții de platină, cum ar fi carboplatinul (16% dintre



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

paciente), cisplatinul și oxaliplatinul^{975,977} și tind să apară în urma reexpunerii la medicamentul incitator sau, mai rar, la finalizarea chimioterapiei inițiale (adică la ciclul 6 din 6 tratamente planificate).⁹⁷⁴ Simptomele reacțiilor alergice includ erupții cutanate, edem, dificultăți de respirație (bronhospasm), sincopă sau pre-sincopă, durere toracică, tahicardie, urticarie/prurit generalizat, modificări ale tensiunii arteriale, greață, vărsături, frisoane, modificări ale funcției intestinale și, ocazional, senzație de deces iminent (Tabelul 24). Simptomele reacțiilor alergice pot continua să persiste după oprirea perfuziei și/sau după intervențiile terapeutice. Paciente care prezintă un risc mai mare de a dezvolta o reacție de hipersensibilitate (alergică) includ pe cele care sunt supuse reintroducerii medicamentului după o perioadă de neexpunere și în urma unor cicluri multiple de medicament în timpul primei expuneri și în timpul

expunerilor ulterioare;^{978,979} pe cele care sunt supuși administrării IV a medicamentului mai degrabă decât administrării orale sau IP; pe cele cu alergii la alte medicamente și pe cele care au avut anterior o reacție. Reacțiile alergice severe includ cele care provoacă dificultăți de respirație, modificări ale tensiunii arteriale care necesită tratament și simptome GI (de exemplu, greață, vărsături). Anafilaxia este un tip rar de reacție alergică foarte severă care poate apărea cu agenții de platină și taxani (și cu alții mai rar), poate provoca colaps cardiovascular și poate pune în pericol viața.^{972,973,980} Reacțiile alergice care pun în pericol viața, cum ar fi anafilaxia, se disting de alte reacții severe prin debut acut, urticarie generalizată, compromitere respiratorie și hipotensiune arterială severă (Tabelul 24).

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Tabelul 24. Reacții medicamentoase: Simptome

Gravitatea reacției	Scăzută (perfuzie)		Gravă (alergică)		Care pune în pericol viața (alergică)	
	Platină	Non-platină ^a	Platină	Non-platină ^a	Platină	Non-platină ^a
Simptome						
Bufeuri	x	x				
Dermatologic						
Erupție cutanată	x	x				
Prurit	x	x				
Urticarie generalizată					x	x
Durere în piept, abdomen, pelvis sau spate		x		x		x
Respirator						
Dificultăți de respirație, dispnee			x	x		
Compromis respirator					x	x
Cardiovascular						
Modificări ale tensiunii arteriale care necesită Tx			x	x		
Hipotensiune arterială severă					x	x
Simptome GI [de exemplu, greață, vărsături]			x	x	x	x
Debut acut					x	x
Senzație de deces iminent, anxietate sau ceva în neregulă				x		x
Simptomele se rezolvă adesea rapid după oprirea perfuziei	x	x				

BP, tensiune arterială; GI, gastrointestinal; Tx, tratament.

^a Taxan, doxorubicină lipozomală sau agenți bioterapeutici.

Pregătirea pentru o posibilă reacție medicamentoasă

Pacientele și familiile acestora trebuie să fie consiliate cu privire la posibilitatea unei reacții medicamentoase și la semnele și simptomele acestora. Pacientelor trebuie să li se spună să raporteze orice semne și simptome ale unei reacții medicamentoase, în special după ce au părăsit clinica (de exemplu, erupție cutanată întârziată). Medicii și personalul medical trebuie să fie pregătiți pentru posibilitatea unei reacții medicamentoase de fiecare dată când o pacientă este perfuzată cu un medicament. Trebuie redactate ordine permanente pentru intervenția

imediată în cazul în care apare o reacție medicamentoasă severă, iar zona de tratament trebuie să dispună de echipamente medicale adecvate în cazul unei reacții care pune viața în pericol.⁹⁸⁰ Epinefrina (0,3 ml de soluție intramusculară de 1 mg/ml soluție/EpiPen) trebuie utilizată pentru orice pacientă care prezintă hipotensiune arterială (TA sistolică <90 mm Hg), cu sau fără alte simptome ale unei reacții alergice/de hipersensibilitate în timpul oricărui tratament medicamentos chimioterapic sau la scurt timp după acesta. În cazul unui stop cardio-respirator acut,

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

trebuie urmate procedurile standard de resuscitare (suport cardiovascular avansat de viață [ACLS]).

Gestionarea reacțiilor medicamentoase

Sunt furnizați algoritmi pentru gestionarea reacțiilor ușoare, severe și care pun în pericol viața (rezumate în Tabelul 25).⁹⁸¹ Acești algoritmi de reacții medicamentoase sunt, de asemenea, utili pentru pacientele cu alte tipuri de cancer ginecologic (de exemplu, cancer cervical, vulvar și uterin) care primesc carboplatin, cisplatin, docetaxel, doxorubicin lipozomal, oxaliplatin sau paclitaxel. Recomandările de gestionare depind de gravitatea reacției și de tipul de medicament care a cauzat reacția (platină vs. non-platină [taxan, doxorubicină lipozomală sau agenți bioterapeutici]; a se vedea Tabelul 25). În mod obișnuit, perfuzia trebuie oprită pentru pacientele care prezintă o reacție. Singura excepție de la această regulă este că reacțiile ușoare la perfuzie care apar în timpul primei expuneri la un agent de platină pot fi gestionate prin scăderea vitezei de perfuzie și prin administrarea unui antihistaminic blocant H1 (de exemplu, difenhidramină

sau hidroxizină) și, de obicei, se rezolvă după oprirea perfuziei. În timp ce antihistaminicele blocante H1, cum ar fi difenhidramină sau hidroxizină, sunt recomandate pentru gestionarea reacțiilor medicamentoase, indiferent de gravitate, blocantele H2, cum ar fi cimetidina și famotidina, sunt rezervate pentru reacții severe sau care pun viața în pericol. Corticosteroizii sunt, de asemenea, rezervați în general pentru reacții severe sau care pun viața în pericol, dar pot fi necesari pentru reacții ușoare la agenții de platină la pacientele cu expunere anterioară, dacă simptomele nu se rezolvă rapid după administrarea unui blocant H1. Epinefrina IM este recomandată pentru reacții care pun viața în pericol, dar poate fi uneori necesară pentru reacții severe (dar care nu pun viața în pericol) sau pentru reacții ușoare la agenții de platină, dacă simptomele nu răspund la alte intervenții. Reacțiile care pun în pericol viața necesită oxigen și bronhodilatatoare nebulizate, iar bolusul salin poate fi, de asemenea, necesar pentru reacții care pun în pericol viața la agenții de platină. Procedurile standard de resuscitare (de exemplu, ACLS) trebuie urmate pentru pacientele cu stop cardio-respirator acut.⁹⁸²⁻⁹⁸⁵

Tabelul 25: Reacții medicamentoase: Gestionare

Gravitatea reacției	Scăzută (perfuzie)			Gravă (alergică)		Care pune în pericol viața (alergică)	
	Platină		Non-platină ^a	Platină	Non-platină ^a	Platină	Non-platină ^a
Medicamentul care cauzează reacția	0	≥1	≥0	≥0	≥0	≥0	≥0
Expunerea anterioară	0	≥1	≥0	≥0	≥0	≥0	≥0
Recomandare pentru perfuzie							
Reducerea vitezei de perfuzie	x						
Oprirea perfuziei		x	x	x	x	x	x
Terapie recomandată							
Blocant H1 antihistaminic (de ex. difenhidramină sau hidroxizină)	x	x	x	x	x	x	x
Blocanți H2 (de ex., cimetidină, famotidină)				x	x	x	x
Corticosteroizi (de exemplu, metilprednisolon, hidrocortizon, dexametazonă)		La nevoie		x	x	x	x
Epinefrină IM		La nevoie		La nevoie	La nevoie	x	x



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Oxygen				X	X	X	X
Bronhodilatatoare nebulizate				X	X	X	X
Bolus salin						La nevoie	

IM, intramuscular.

^a Taxan, doxorubicină lipozomală sau agenți bioterapeutici.

Reprovocare și desensibilizare

Recomandările de reintroducere și desensibilizare depind de numărul și de gravitatea reacțiilor anterioare. Pacientele care au avut reacții ușoare la un medicament pot dezvolta reacții mai grave la reexpunere, chiar și atunci când medicamentul este perfuzat lent.⁹⁷⁵ Prin urmare, pentru pacientele care au avut o reacție la un agent de platină, luați în considerare consultarea unui alergolog (sau a unui medic sau oncolog ginecolog calificat), pentru testarea cutanată și pentru evaluarea sensibilizării și a riscului de reacții ulterioare, mai grave.^{975,981,986,987}

Testarea cutanată este asociată cu rezultate fals-negative.^{988,989} În cazul unei reacții ușoare anterioare la perfuzie la prima expunere la un agent cu sau fără platină, se poate încerca o nouă provocare dacă pacienta, medicul și personalul de îngrijire sunt de acord cu acest plan și dacă pacienta a fost consiliată în mod corespunzător, semnele vitale rămân stabile, echipamentul de urgență este disponibil în zona clinicii, iar pacientele au primit premedicație cu antihistaminice cu blocant H1, corticosteroizi (de exemplu, metilprednisolon, hidroclorizol, dexametazonă) și blocante H2 (de exemplu, cimetidină, famotidină).⁹⁹⁰⁻⁹⁹³ Pentru reintroducerea agenților fără platină după o reacție ușoară la prima expunere, trebuie utilizată o viteză de perfuzie mai mică. În mod obișnuit, o perfuzie cu taxani poate fi reîncepută la o rată mult mai lentă, iar rata poate fi crescută lent, după cum este tolerată, conform aprecierii medicului curant.^{975,994} Numeroase instituții au politici care stipulează modul în care se reinfuzează medicamentul, dacă pacienta a avut o reacție anterioară la perfuzie.

Rețineți că această reintroducere cu perfuzie lentă este diferită de desensibilizare. Desensibilizarea se referă la un proces prin care pacienta are mai puține șanse de a reacționa ca răspuns la un alergen și poate fi considerată o opțiune pentru pacientele care au avut reacții medicamentoase.^{970,994-996} Pentru pacientele cu reacții alergice, au fost publicate diverse protocoale de desensibilizare.^{967,970,987,994,995,997-1001}

Pentru a maximiza siguranța, pacientele pot fi desensibilizate într-o unitate de terapie intensivă.^{970,998} Aproape toate pacientele finalizează protocolul de desensibilizare cu doar reacții de întrerupere ușoare (aproximativ 90%).^{970,999,1001-1003} În cazul pacientelor cu mai mult de o reacție ușoară anterioară sau cu reacții severe sau care pun viața în pericol – cum ar fi cele care implică modificări ale tensiunii arteriale, dispnee, tahicardie, urticarie generalizată, anafilaxie sau hipoxie – agentul implicat nu trebuie utilizat din nou decât sub supravegherea și îndrumarea unui alergolog sau ale unui specialist cu experiență în desensibilizare. Pentru cei care au mai mult de o reacție ușoară la un agent fără platină, luați în considerare trecerea la paclitaxel (legat de albumină) din cauza necesității medicale (adică reacție de hipersensibilitate)^{1004,1005} sau luați în considerare trecerea la docetaxel; cu toate acestea, nu există date care să susțină trecerea la taxani. Au apărut reacții încrucișate care au pus în pericol viața. Unele reacții la paclitaxel pot apărea din cauza diluantului, caz în care trecerea la paclitaxel legat de albumină ar putea diminua riscurile viitoare. În cazul pacientelor cu hipersensibilitate la reactivii cu platină, datele sugerează că readministrarea tratamentului pe bază de platină a dus la reacții de hipersensibilitate la aproximativ o treime dintre paciente, deși niciuna nu a fost severă (grad ≥ 3), iar supraviețuirea a fost îmbunătățită în comparație cu pacientele care au fost trecute la agenți fără platină.¹⁰⁰⁶

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Dacă se suspectează o reacție alergică ușoară și este oportună administrarea din nou a medicamentului, pacientele trebuie desensibilizate înainte de reluarea chimioterapiei, chiar dacă simptomele au dispărut.⁹⁶⁸ Paciente trebuie desensibilizate la fiecare perfuzie, dacă au avut anterior o reacție medicamentoasă.⁹⁹⁴⁻⁹⁹⁶ Datele sugerează că un program prelungit de perfuzii și utilizarea premedicației pot scădea numărul de reacții de hipersensibilitate la carboplatin.^{978,1007}

Radioterapie

Radioterapia abdominală integrală este rar utilizată în instituțiile membre NCCN pentru cancerul ovarian epitelial, peritoneale primare și ale trompelor uterine. Nu este inclusă ca recomandare de tratament în NCCN Guidelines pentru cancerul ovarian. RT localizată paliativă este o opțiune pentru controlul simptomelor la pacientele cu boală recidivată (A se vedea *Cancer ovarian epitelial/Cancerul trompelor uterine/Cancer peritoneal primar. Terapia pentru boala persistentă sau recidivă* din algoritm).¹⁰⁰⁸⁻¹⁰¹² Pacientele care primesc radiații pelviene sunt predispuse la dezvoltarea stenozei vaginale, care poate afecta funcția sexuală.¹⁰¹³ Dilatatoarele vaginale pot fi utilizate pentru a preveni sau trata stenoza vaginală. Utilizarea dilatatoarelor poate începe la 2 până la 4 săptămâni după terminarea RT și poate fi efectuată pe termen nelimitat.¹⁰¹⁴

Recomandări de urmărire

Boala recurentă poate fi identificată clinic (de exemplu, durere pelviană, pierdere în greutate), biochimic (de exemplu, niveluri crescute ale CA-125) și/sau cu ajutorul imagisticii. După finalizarea intervenției chirurgicale primare și a chimioterapiei la pacientele cu toate stadiile cancerului ovarian (sau cancerului trompelor uterine sau cancerului peritoneal primar) care au avut o CR, recomandarea standard este observarea cu urmărire, pentru a monitoriza boala recidivată. Recomandările pentru monitorizare sunt descrise în algoritm și se aplică, de asemenea, unora dintre LCOC (A se vedea *Cancer epitelial cancer*

ovarian/cancerul trompelor uterine/cancer peritoneal primar: Monitorizare/Urmărire din algoritm). CT toracic/abdominal/pelvic, RMN, scanări FDG-PET/CT, FDG-PET (de la baza craniului până la jumătatea coapsei) și radiografia toracică pot fi comandate dacă sunt indicate clinic; imagistica se efectuează cu contrast, cu excepția cazului în care acesta este contraindicat.¹⁰¹⁵⁻¹⁰¹⁸ Pacientele trebuie să fie educate cu privire la semnele și simptomele care sugerează recurența (de exemplu, dureri pelviene, balonare, sațietate precoce, obstrucție, pierdere în greutate, oboseală). Pacientele care au suferit o intervenție chirurgicală de fertilitate trebuie monitorizate prin examinări US ale abdomenului și pelvisului, dacă este indicat; trebuie luată în considerare o intervenție chirurgicală de completare (categoria 2B) după ce termină de procreat. Pentru actualizarea din anul 2017 (versiunea 1), comitetul NCCN a adăugat o recomandare de îngrijire pentru bunăstare pe termen lung (a se vedea NCCN Guidelines pentru supraviețuire, disponibil la www.NCCN.org).

În cazul în care nivelul CA-125 a fost inițial ridicat, se recomandă măsurarea nivelului CA-125 sau a altor markere tumorale. Un studiu european multiinstituțional a evaluat utilizarea CA-125 pentru monitorizarea recurenței cancerului ovarian după terapia primară.^{1019,1020} Datele sugerează că tratarea precoce a recidivelor (pe baza nivelurilor CA-125 detectabile la pacientele asimptomatice) nu este asociată cu o creștere a supraviețuirii și este asociată cu o scădere a QOL.¹⁰²¹ Recomandările din partea SGO precizează că utilizarea nivelurilor CA-125 pentru supraveghere este opțională.¹⁰¹⁷ Comitetul NCCN consideră că studiul european are limitări și că pacientele trebuie să discute cu medicii lor avantajele și dezavantajele monitorizării CA-125. În plus, pacientele par reticente în a renunța la monitorizare.¹⁰²² Alții au discutat acest studiu mai în detaliu.^{385,1023,1024}

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Gestionarea unui nivel de CA-125 în creștere

Gestionarea pacienților aflate în remisiune clinică completă este oarecum controversată; aceasta include pacienții la care se constată că au un nivel crescut al CA-125 (în timpul monitorizării și urmăririi de rutină), dar nu prezintă semne sau simptome de boală recidivată (de exemplu, durere pelviană, balonare, obstrucție), în urma unei evaluări care include un examen pelvian negativ și tomografiile toracice/abdominale/pelviene negative.¹⁰²⁵ Pacienții care nu au primit niciodată chimioterapie (adică nu au beneficiat niciodată de chimioterapie) trebuie gestionate folosind recomandările pentru pacienții nou diagnosticate, trebuie să fie supuse unor studii imagistice adecvate din punct de vedere clinic și reducerii chirurgicale a volumului și trebuie tratate așa cum a fost descris anterior (A se vedea *Cancer ovarian epitelial/Cancerul trompelor uterine/Cancer peritoneal primar: tratamentul primar* din algoritm).

Terapia de recidivă se referă la medicamente, radiații sau alte tratamente care sunt administrate pentru a reduce povara tumorală, pentru a controla simptomele sau pentru a crește durata și/sau QOL pentru pacienții cu boală recidivată. După documentarea unui nivel crescut al CA-125 (adică recidivă biochimică), timpul mediu pentru o recidivă clinică este de 2 până la 6 luni. Datele sugerează că tratamentul imediat pentru recidiva biochimică nu este benefic; prin urmare, tratamentul imediat este o recomandare de categoria 2B în NCCN Guidelines.¹⁰¹⁹ După recidiva biochimică, opțiunile recomandate includ înscrierea într-un studiu clinic, amânarea tratamentului (adică observarea) până la apariția simptomelor clinice sau tratamentul imediat (categoria 2B) (A se vedea *Cancer ovarian epitelial/Cancerul trompelor uterine/Cancer peritoneal primar: terapia pentru boala persistentă sau recidivă* din algoritm). Deoarece tamoxifenul și alți agenți activi din punct de vedere hormonal au o rată de răspuns definită pentru pacienții cu boală recidivată care au progresat după chimioterapia pe bază de

platină,¹⁰²⁶ acești agenți sunt frecvent administrați la pacienții care au doar un nivel crescut al CA-125¹⁰²⁷ ca dovadă a progresiei tumorale.¹⁰²⁸ Tamoxifenul, alți agenți hormonal sau altă terapie de recidivă sunt recomandări acceptabile pentru această situație clinică (categoria 2B pentru toate).

Boală recurentă

Prognosticul este slab fie 1) pentru pacienții care progresează după 2 regimuri de chimioterapie consecutive, fără a susține vreodată un beneficiu clinic (refractare);¹⁰²⁹ fie 2) pentru cele a căror boală recidivează în mai puțin de 6 luni (rezistente la platină). Rețineți că progresia este de obicei definită folosind criteriile RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor).^{936,937} Membrii comitetului au subliniat importanța studiilor clinice pentru a identifica agenți activi în acest grup de pacienți.^{1030,1031} Deoarece boala lor a fost rezistentă la regimul primar de inducție, retratamentul cu un compus de platină sau cu paclitaxel nu este, în general, recomandat. Deși membrii comitetului nu recomandă retratamentul cu agenți de platină, aceștia recunosc faptul că modificarea schemei de paclitaxel poate produce răspunsuri secundare.^{1032,1033} Înainte de a administra orice medicament în cadrul recidivei, medicul clinician trebuie să fie familiarizat cu metabolismul medicamentului și trebuie să se asigure că pacienta este un candidat adecvat pentru medicament (de exemplu, că pacienta are o funcție renală sau hepatică adecvată). Trebuie să se utilizeze judecata clinică atunci când se selectează chimioterapia postoperatorie.

Opțiunile pentru pacienții cu boală rezistentă la platină sau pentru cele cu boală în stadiile II-IV care au un PR includ un studiu clinic, terapia de recidivă (A se vedea *Principii de terapie sistemică: terapii de recidivă acceptabile pentru cancerul ovarian epitelial [inclusiv LCOC]/cancerul trompei uterine/cancerul peritoneal primar* din algoritm),¹⁰³⁴ și/sau cele mai bune îngrijiri de susținere (A se vedea NCCN Guidelines pentru

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Îngrijire paleativă, disponibile la www.NCCN.org). Deși îngrijirile paliative sunt adecvate în numeroase stadii pe parcursul evoluției bolii, o evaluare pentru îngrijiri paliative este deosebit de potrivită pentru femeile cu boală rezistentă la platină, care pot primi terapie sistemică continuă. Pacientele care recidivează la 6 luni sau mai mult după chimioterapia inițială sunt denumite *sensibile la platină*.^{1035,1036} Chimioterapia combinată pe bază de platină pentru un total de 6 cicluri este preferată pentru prima recidivă (categoria 1) la pacientele cu boală sensibilă la platină (A se vedea secțiunea *Cancer epitelial cancer ovarian/cancerul trompelor uterine/cancer peritoneal primar: terapia pentru boala persistentă sau recidivă* din algoritm); alte terapii pentru recidivă sunt, de asemenea, o opțiune.^{1036,1037} Regimurile posibile sunt discutate în secțiunea următoare (A se vedea *Modalități de recidivă acceptabile* în această Discuție).

Pacientele cu cancer ovarian vor fi adesea tratate cu mai multe cure de terapie de recidivă. Trebuie să se manifeste prudență la pacientele care primesc mai multe cure secvențiale de chimioterapie, deoarece acestea pot prezenta o toxicitate excesivă și este posibil să nu poată tolera dozele utilizate pentru terapia de primă linie a recidivei; astfel, trebuie să se utilizeze judecata clinică la selectarea dozelor (A se vedea *Principii ale terapiei sistemice* din algoritm). Procedurile auxiliare potențiale de îngrijire paliativă, chirurgicală și/sau de susținere pentru pacientele selectate sunt rezumate în algoritm (A se vedea *Principii de chirurgie* din algoritm).¹⁰³⁸⁻¹⁰⁴³ Chirurgia secundară citoreductivă poate fi luată în considerare pentru pacientele care recidivează (adică recidivă radiografică și/sau clinică) după un interval lung fără boală (6 luni sau mai mult).^{694,1044-1049} O meta-analiză sugerează că supraviețuirea crește în cazul pacientelor cu boală recidivată care au o reducere completă a volumului.⁶⁹⁶ Durata intervalului fără boală nu a fost stabilită, deși membrii comitetului au fost de acord că acesta trebuie să fie de cel puțin 6 luni înainte de a se lua în considerare intervenția chirurgicală.^{588,1050}

Deși testele de chimioterapie/rezistență și/sau alte teste pentru biomarkere sunt utilizate în unele instituții membre NCCN pentru a ajuta la selectarea chimioterapiei în situațiile în care sunt disponibile mai multe opțiuni de chimioterapie echivalente; nivelul actual al dovezilor (categoria 3) nu este suficient pentru a suplini chimioterapia standard-de-îngrijire.^{1051,1052}

Comitetul NCCN consideră că testarea chimiosensibilității in vitro pentru a alege un regim de chimioterapie pentru situațiile de boală recidivată nu trebuie să fie recomandată (categoria 3), din cauza lipsei de eficacitate demonstrabilă pentru o astfel de abordare. De asemenea, ASCO nu recomandă utilizarea testelor de sensibilitate și rezistență la chimioterapie, decât în cadrul unui studiu clinic.¹⁰⁵³ Rețineți că o recomandare de categoria 3 reflectă un dezacord puternic cu privire la intervenție. Cel puțin 3 instituții membre diferite ale NCCN trebuie să fie de acord cu includerea intervenției din categoria 3 în ghid, în caz contrar aceasta este eliminată.

Indiferent de regimul selectat inițial, reevaluarea trebuie să urmeze după 2 până la 4 cicluri de chimioterapie (în funcție de agent), pentru a stabili dacă pacientele au beneficiat de chimioterapie. Este posibil ca pacientele care progresează în primul rând la 2 regimuri de chimioterapie consecutive fără dovezi de beneficiu clinic să nu beneficieze de terapie suplimentară.¹⁰²⁹ Deciziile de a oferi îngrijire de susținere, terapie suplimentară sau studii clinice trebuie să fie luate pe o bază extrem de individuală. RT localizată poate oferi, de asemenea, o paliativă eficientă atunci când porturile de radiații sunt adaptate la locurile specifice simptomatice ale bolii.^{1008,1009}

Modalități de recidivă acceptabile

Comitetul NCCN consideră că niciun agent terapeutic unic nu trebuie să fie recomandat în prezent ca tratament de elecție pentru carcinomul ovarian recidivat. Unele regimuri și unii agenți sunt preferați pe baza opiniei experților, în primul rând din motive de toxicitate redusă și/sau de eficacitate marginal crescută (A se vedea *Principii de terapie sistemică*:

*terapii de recidivă acceptabile pentru cancerul ovarian epitelial (inclusiv LCOC)/cancerul trompei uterine/cancerul peritoneal primar din algoritm).*⁸⁷⁷ O meta-analiză a chimioterapiei pentru cancerul ovarian recidivat a fost publicată în anul 2007.¹⁰³⁵ Terapia de recidivă se referă la terapia (de exemplu, medicamente, radiații sau alt tratament) care se administrează pentru cancerul recidivat pentru a controla simptomele și a crește durata sau QOL pentru dovezi clinice, biochimice sau radiografice de cancer recidivat după tratamentul inițial.

Terapii preferate

Consensul Comitetului NCCN pentru tratamentul bolii recidivate este rezumat în algoritm (A se vedea *Principii de terapie sistemică: terapii de recidivă acceptabile pentru cancerul ovarian epitelial (inclusiv LCOC)/cancerul trompei uterine/cancerul peritoneal primar din algoritm*). Chimioterapia combinată pe bază de platină este recomandată (categoria 1) pentru un total de 6 cicluri pentru recidiva sensibilă la platină (A se vedea *Cancer epitelial cancer ovarian/cancerul trompelor uterine/cancer peritoneal primar. Terapia pentru boala persistentă sau recidivă din algoritm*).^{1035,1036} Pentru pacientele cu boală sensibilă la platină care nu pot tolera terapia combinată, agentul unic preferat este carboplatinul sau cisplatinul.^{1036,1054,1055} Combinațiile preferate pentru boala recidivată sensibilă la platină includ carboplatin/paclitaxel (categoria 1),¹⁰³⁶ carboplatin/doxorubicină lipozomală (categoria 1),¹⁰⁵⁶⁻¹⁰⁵⁸ carboplatin/paclitaxel săptămânal,⁷⁶⁰ carboplatin/paclitaxel legat de albumină (pentru hipersensibilitatea la taxani), carboplatin/docetaxel,^{1059,1060} carboplatin/gemcitabină (care s-a demonstrat că îmbunătățește PFS),^{1036,1054,1055} cisplatin/gemcitabină sau carboplatin/gemcitabină/bevacizumab.¹⁰⁵⁴

Recomandarea de categoria 1 pentru carboplatin/doxorubicin lipozomal se bazează pe date recente și pe consensul uniform al comitetului.^{1056,1057,1061-1064} Carboplatin/doxorubicin lipozomal este

echivalent cu carboplatin/paclitaxel, dar are un profil de toxicitate diferit. Carboplatin/doxorubicin lipozomal este mai ușor de tolerat; femeile tind să întrerupă tratamentul cu carboplatin/paclitaxel mai des decât pe cel cu carboplatin/doxorubicin lipozomal. Alte regimuri combinate, inclusiv cele cu bevacizumab, sunt discutate în paragrafele următoare. Pentru actualizarea din anul 2017 (versiunea 1), comitetul NCCN a adăugat o recomandare (categoria 2A) pentru carboplatin/paclitaxel legat de albumină ca terapie de recidivă pentru cele cu boală sensibilă la platină și cu hipersensibilitate confirmată la taxan. Datele preliminare ale unui studiu de fază 2 cu carboplatin/nab-paclitaxel la pacientele sensibile la platină au indicat că rata globală de răspuns a fost de 79%; 39% (15/38) dintre paciente au avut o rată de CR.¹⁰⁶⁵ Un studiu recent privind tratamentul cu carboplatin/paclitaxel legat de albumină la pacientele cu tumori ginecologice a inclus 22 de paciente cu cancer ovarian; regimul a fost bine tolerat și nicio pacientă nu a prezentat reacții de hipersensibilitate.¹⁰⁰⁵

Pentru boala rezistentă la platină, sunt preferate agenții sau regimurile care nu sunt pe bază de platină (de exemplu, docetaxel, etoposid oral, gemcitabină, paclitaxel săptămânal cu sau fără pazopanib, doxorubicină lipozomală cu sau fără bevacizumab, paclitaxel/bevacizumab săptămânal, topotecan cu sau fără bevacizumab); de obicei, se utilizează terapia secvențială cu agenți unici.^{943,1066} Un studiu de fază 2 (MITO-11) a evaluat paclitaxel săptămânal cu (sau fără) pazopanib la pacientele cu cancer ovarian avansat rezistent sau refractar la platină.¹⁰⁶⁶ Datele arată că PFS a fost crescută în brațul paclitaxel/pazopanib în comparație cu paclitaxel singur (în medie 6,35 luni [95% CI, 5,36–11,02] față de 3,49 luni [2,01–5,66]; HR, 0,42 [95% CI, 0,25–0,69]; $P = 0,0002$). Regimurile combinate cu bevacizumab (studiul AURELIA) sunt descrise mai târziu în această secțiune (a se vedea *Bevacizumab* în această Discuție). Terapia combinată nu este preferată față de terapia cu un singur agent pentru boala rezistentă la

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

platină. Pentru actualizarea din anul 2017 (Versiunea 2), comitetul NCCN a clarificat acest aspect prin adăugarea unei note de subsol în care se precizează că comitetul recomandă regimurile combinate, pe bază de platină, pentru boala recidivată sensibilă la platină, în special pentru primele recidive.

Rata de răspuns a următorilor agenți pare să fie similară: topotecan, 20%;¹⁰⁶⁷ gemcitabină, 19%;^{1068,1069} doxorubicin lipozomal, 26%;¹⁰⁶⁸⁻¹⁰⁷⁰ și etoposid oral, 27%.¹⁰⁷¹ La pacientele cu boală rezistentă la platină, rata de răspuns pentru docetaxel este de 22%, iar pentru paclitaxel săptămânal este de 21%.^{1032,1072,1073} Rapoartele sugerează că topotecanul săptămânal este mai puțin toxic decât regimul zilnic.^{1074,1075} S-a demonstrat că chimioterapia paliativă reduce simptomele la pacientele cu boală rezistentă la platină.¹⁰⁷⁶

Alți agenți potențial activi

Alți agenți potențial activi includ altretamina, capecitabina, ciclofosfamida, doxorubicina, ifosfamida, irinotecan, melfalan, oxaliplatin, paclitaxel, paclitaxel legat de nanoparticule de albumină (nab-paclitaxel), pemetrexed și vinorelbina (A se vedea *Principii de terapie sistemică: terapii de recidivă acceptabile pentru cancerul ovarian epitelial (inclusiv LCOC)/cancerul trompei uterine/cancerul peritoneal primar* din algoritm).^{1073,1077-1081} Nab-paclitaxel are o rată globală de răspuns de 64%.¹⁰⁸² Vinorelbina are o rată de răspuns de 20%.^{1083,1084} Altretamina are o rată de răspuns de 14%,¹⁰⁸⁵ iar ifosfamida are o rată de răspuns de 12%,¹⁰⁸⁶ deși sunt disponibile mai puține informații cu privire la utilizarea acestora la pacientele cu boală refractară la paclitaxel. La cele cu boală rezistentă la platină, rata de răspuns pentru pemetrexed este de 21%.^{1032,1072,1073} Paclitaxel, nab-paclitaxel și oxaliplatin ca agent unic pot fi utilizate la pacientele adecvate.^{959,1036,1072,1087} Capecitabina are activitate în cazul în care boala a fost rezistentă la platină și la taxani.¹⁰⁸⁸ Pot fi utilizați și alți agenți alchilanți, inclusiv ciclofosfamida și

melfalan.^{783,791} În plus, terapia hormonală cu tamoxifen sau cu alți agenți, inclusiv inhibitori de aromatază (cum ar fi anastrozol și letrozol), acetat de leuprolid sau acetat de megestrol continuă să fie o opțiune terapeutică viabilă pentru pacientele care nu pot tolera sau care nu au răspuns la regimurile citotoxice.¹⁰⁸⁹⁻¹⁰⁹⁵ Sunt în curs de desfășurare studii pentru noi agenți pentru tratarea bolii rezistente la platină.¹⁰⁹⁶ De asemenea, comitetul NCCN recomandă (categoria 2B) pazopanibul monoagent ca terapie ținută potențial activă pentru recidivă la pacientele care au avut o CR la terapia inițială.¹⁰⁹⁷ Într-un studiu de fază 2 la 36 de paciente, rata globală de răspuns a fost de 18%, cu creșteri de gradul 3 ale ALT și AST la câteva paciente (8%).

Bevacizumab

Pe baza studiilor de fază 2, membrii comitetului consideră că bevacizumab ca agent unic este o opțiune preferată la pacientele care au boală recidivată (în special la cele cu ascită), ceea ce se reflectă în recomandarea de categoria 2A pentru bevacizumab singur pentru cele cu boală fie sensibilă la platină, fie rezistentă la platină.^{542,943,1098,1099} Rata de răspuns pentru bevacizumab ca agent unic este de aproximativ 20%;^{542,1098,1100-1103} acesta poate provoca hipertensiune, tromboză arterială sau perforație intestinală. Regimurile combinate cu bevacizumab sau bevacizumab cu un singur agent sunt contraindicate la pacientele cu risc crescut de perforație GI.^{825,1104} Pentru actualizarea din anul 2017 (Versiunea 2), comitetul NCCN a adăugat o notă de subsol care precizează că există date limitate cu privire la eficacitatea bevacizumabului ca terapie de recidivă (fie că este vorba de un singur agent, fie de o terapie combinată) pentru pacientele tratate anterior cu bevacizumab. Comitetul NCCN a adăugat o altă notă de subsol pentru a clarifica faptul că bevacizumab poate fi continuat ca terapie de întreținere ca agent unic până la progresia bolii sau la toxicitate inacceptabilă, dacă pacientele răspund la regimurile inițiale de chimioterapie de recidivă/bevacizumab descrise în paragrafele

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

următoare (a se vedea *Principii ale terapiei sistemice: terapii de recidivă acceptabile pentru cancerul ovarian epitelial (inclusiv LCOC)/cancerul trompei uterine/cancerul peritoneal primar* din algoritm).

Mai multe studii randomizate de fază 3 au evaluat terapia combinată cu bevacizumab pentru cancerul ovarian recidivat (de exemplu, AURELIA, OCEANS).^{1104,1105} Studiul AURELIA a evaluat bevacizumab combinat cu chimioterapie – fie doxorubicină lipozomală, paclitaxel săptămânal sau topotecan – față de chimioterapia singură la pacientele cu cancer ovarian avansat rezistent la platină. Pentru pacientele care au primit bevacizumab/chimioterapie, criteriul principal de evaluare a PFS a fost de 6,7 luni față de 3,4 luni cu chimioterapie singură. OS medie a fost de 16,6 luni pentru brațul bevacizumab/chimioterapie față de 13,3 luni pentru chimioterapie singură; OS HR a fost de 0,85 (95% CI, 0,66–1,08; $P < 0,174$). Hipertensiunea arterială și proteinuria (\geq grad 2) au fost mai frecvente cu bevacizumab. Perforația GI a apărut la 2,2% dintre pacientele din brațul bevacizumab. Pe baza rezultatelor studiului AURELIA, comitetul NCCN recomandă următoarele regimuri combinate pentru pacientele cu cancer ovarian recidivat rezistent la platină: paclitaxel/bevacizumab săptămânal, doxorubicină lipozomală/bevacizumab și topotecan/bevacizumab.^{1104,1106}

Un studiu randomizat de fază 3 (OCEANS) a evaluat carboplatin/gemcitabină cu și fără bevacizumab la pacientele cu cancer ovarian recidivat platino-sensibil la platinoterapie care nu au primit anterior bevacizumab. În cadrul studiului OCEANS, PFS a crescut la pacientele care au primit brațul chimioterapie/bevacizumab în comparație cu chimioterapia singură (12,4 față de 8,4 luni, $P < 0,0001$).¹¹⁰⁵ Analiza finală de supraviețuire nu a arătat nicio creștere a OS cu brațul chimioterapie/bevacizumab în comparație cu chimioterapia singură (bevacizumab/chimioterapie: 33,6 luni; chimioterapie singură: 32,9 luni; HR, 0,95; $P = 0,65$).¹¹⁰⁷ Perforația GI a apărut la 2 paciente din brațul

chimioterapie/bevacizumab. O pacientă a decedat din cauza hemoragiei intracraniene în brațul chimioterapie/bevacizumab. Pentru actualizarea din anul 2017, comitetul NCCN a revizuit recomandarea pentru carboplatin/gemcitabină/bevacizumab la categoria 2A (de la categoria 2B) pe baza experienței clinice. Cu toate acestea, regimurile combinate de categoria 1 sunt recomandate în locul acestui regim cu bevacizumab. Regimul carboplatin/gemcitabină/bevacizumab nu este recomandat la pacientele care prezintă risc de perforație GI.

Un studiu randomizat recent de fază 3 (GOG-0213) a evaluat tratamentul combinat cu carboplatin/paclitaxel/bevacizumab pentru recidivă la pacientele cu cancer ovarian recidivat sensibil la platină.¹¹⁰⁸ Cele care au primit chimioterapie/bevacizumab au avut o OS medie ușor mai mare în comparație cu chimioterapia singură (42,2 luni [95% CI, 37,7–46,2] față de 37,3 luni [32,6–39,7] (HR, 0,829); 95% CI, 0,683–1,005; $P = 0,056$). Majoritatea pacientelor din ambele brațe au avut cel puțin un AE de gradul 3 sau mai rău; 96% (317/325) dintre pacientele din grupul chimioterapie/bevacizumab față de 86% (282/332) cu chimioterapie singură; cele mai frecvente dintre aceste AE au fost hipertensiunea, oboseala și proteinuria. Nouă (3%) decese legate de tratament au survenit în cadrul brațului bevacizumab față de 2 (1%) decese în cadrul brațului cu chimioterapie singură. Pentru actualizarea din anul 2017, comitetul NCCN a adăugat carboplatin/paclitaxel/bevacizumab ca regim potențial activ pe baza acestui studiu.

Inhibitori PARP

Olaparib

Datele sugerează că olaparibul (AZD2281), care este un inhibitor PARP, este activ la anumite paciente (cele cu mutații *BRCA1* și *BRCA2* au rate de răspuns mai mari decât cele care sunt *BRCA* negative), în special cele cu boală sensibilă la platină.⁹³⁸⁻⁹⁴³ Dacă boala este rezistentă sau refractară la platină, atunci se observă o rată de răspuns mai mică la

olaparib.^{939,941} Un studiu a evaluat olaparib la persoanele cu cancer ovarian avansat recidivat; rata globală de răspuns a fost de 34% (CR, 2%; și PR, 32%).^{1109,1110} FDA a aprobat olaparib pentru pacientele cu cancer ovarian avansat care au primit tratament cu 3 sau mai multe linii de chimioterapie și care au o mutație *BRCA* germinală.^{1110,1111} Comitetul NCCN recomandă olaparib ca terapie de recidivă pentru pacientele cu cancer ovarian avansat (sensibil sau rezistent la platină) care au primit 3 sau mai multe linii de chimioterapie și care au o mutație *BRCA* germinală (detectată cu ajutorul unui test aprobat de FDA sau cu ajutorul unui alt test validat efectuat într-o unitate aprobată de CLIA) pe baza acestui studiu și pe baza aprobării FDA.¹¹¹²

Un studiu randomizat recent de fază 3 (SOLO2/ENGOT-Ov21) a evaluat olaparib (comprimate) ca terapie de întreținere pentru cele (n = 295) cu cancer ovarian seros de grad ridicat sensibil la platină și mutații *BRCA*, care au primit 2 sau mai multe linii de chimioterapie; studiul a inclus, de asemenea, paciente cu cancer endometrioid de grad ridicat, cancer peritoneal primar sau cancer al trompelor uterine.⁹⁴⁴ Datele arată că PFS medie a fost semnificativ mai lungă la cele care au primit olaparib (19,1 luni [95% CI, 16,3–25,7]) decât la cele care au primit placebo (5,5 luni [5,2–5,8]; HR, 0,30 [95% CI, 0,22–0,41], $P < 0,0001$). Un număr mai mare de paciente care au primit tratament de întreținere cu olaparib au avut reacții adverse grave (18% [35/195]) comparativ cu placebo (8% [8/99]). Cele mai frecvente AE grave (gradul 3 sau mai rău) au inclus anemie (19% [38/195] în grupul olaparib față de 2% [2/99] în grupul placebo), oboseală sau astenie (4% [8/195] față de 2% [2/99]) și neutropenie (5% [10/195] față de 4% [4/99]). În grupul olaparib, o (1%) pacientă a decedat din cauza unui AE legat de tratament (leucemie mieloidă acută). FDA a aprobat recent olaparib (comprimate) ca terapie de întreținere pentru cele cu cancer recidivat ovarian epitelial, al trompelor uterine sau cancer peritoneal primar, care au avut complete sau PR la chimioterapia pe bază de platină.

Pentru actualizarea din anul 2017 (versiunea 3), comitetul NCCN recomandă ca olaparib (comprimate) să fie luat în considerare ca terapie de întreținere pentru cele cu cancer ovarian care au primit 2 sau mai multe linii de chimioterapie pe baza acestui studiu (SOLO2/ENGOT-Ov21) și pe baza aprobării FDA.⁹⁴⁴ Rețineți că olaparib face tranziția de la capsule (aprobarea inițială a FDA) la comprimate pentru indicațiile de terapie de întreținere și de recidivă. Comprimatele de olaparib (100 mg și 150 mg) nu trebuie să fie înlocuite cu capsulele de olaparib (50 mg), din cauza diferențelor de dozare și de biodisponibilitate ale fiecărei formule.

Rucaparib

Rucaparib este, de asemenea, un inhibitor PARP oral.¹¹¹³ Un studiu recent de fază 2 (ARIEL2) a evaluat rucaparibul ca tratament pentru recidivă la pacientele cu cancer ovarian sensibil la platină.¹¹¹⁴ PFS a fost mai mare la pacientele (n = 40) cu mutații *BRCA* (12,8 luni [95% CI, 9,0–14,7]) în comparație cu tipul sălbatic (n = 70) (5,2 luni [95% CI, 3,6–5,5]) (HR, 0,27; 95% CI, 0,16–0,44, $P < 0,0001$). În cazul celor care au luat rucaparib, AE grave au fost obstrucția intestinului subțire (10 [5%] din 204 paciente), progresia neoplasmului malign (10 [5%]) și anemia (9 [4%]). În timpul studiului, 3 paciente au decedat (2 cu progresie a bolii; una cu septicemie și progresie a bolii); decesele nu au fost raportate ca fiind legate de tratament. Pe baza acestui studiu și pe baza aprobării FDA, comitetul NCCN recomandă rucaparib ca terapie de recidivă pentru pacientele cu cancer ovarian sensibil la platină sau rezistent la platină, care au fost tratate cu 2 sau mai multe linii de chimioterapie și care prezintă mutații *BRCA* (detectate așa cum s-a descris anterior).^{1114,1115} Comitetul NCCN consideră că rucaparib este preferat pentru pacientele cu boală rezistentă la platină, deoarece există mai puține opțiuni bune pentru acest context. Într-o analiză grupată, rata globală de răspuns cu rucaparib a fost raportată ca fiind de 66% (52/79; 95% CI, 54–76) pentru boala sensibilă la platină și de 25% (5/20; 95% CI [9–49]) pentru boala rezistentă la platină.¹¹¹³ Un studiu recent de fază 1 spre 2 a raportat o

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

rată de răspuns de 59,5% la pacientele cu boală sensibilă la platină și cu mutații BRCA care au primit 2 până la 4 cicluri de tratament.¹¹¹³

Niraparib

Niraparibul este un alt inhibitor PARP 1/2 oral.¹¹¹⁶ Un studiu de fază 3 (NOVA) a evaluat niraparibul ca terapie de întreținere pentru pacientele cu cancer ovarian sensibil la platină care au răspuns la terapia de recidivă.¹¹¹⁶ Pentru actualizarea din anul 2017 (versiunea 1), comitetul NCCN a adăugat o recomandare de repetare a imagisticii anterioare, pentru a evalua răspunsul. Datele au arătat că niraparib a crescut PFS, indiferent dacă pacientele aveau o mutație BRCA, în comparație cu placebo. Pacientele care au primit niraparib fără o mutație BRCA germinală au avut o PFS crescută (12,9 luni față de 3,8 luni). Persoanele cu o mutație BRCA germinală au avut o creștere mult mai mare a PFS (21,0 vs. 5,5 luni) (HR, 0,27; 95% CI, 0,17–0,41). În cazul celor care au luat niraparib, AE de gradul 3 sau 4 care au fost raportate frecvent au inclus trombocitopenie (33,8%), anemie (25,3%) și neutropenie (19,6%). Pentru actualizarea din anul 2017 (versiunea 1), comitetul NCCN recomandă niraparib ca terapie de întreținere pentru pacientele cu boală sensibilă la platină care au avut 2 sau mai multe linii de tratament pe bază de platină și un CR sau PR la cea mai recentă linie de tratament pentru recidivă, pe baza acestui studiu și pe baza aprobării FDA.^{1116,1117}

Cancere ovariene mai puțin frecvente

Printre LCOC se numără carcinosarcoamele (MMMT), carcinomul cu celule clare, carcinomul mucinos, carcinomul epitelial seros/endometrioid de grad scăzut (grad 1), tumorile epiteliale la limită, tumorile stromale maligne ale cordonului sexual și tumorile maligne cu celule germinale.¹³⁹ Clasificarea histologică completă pentru cancerul ovarian de la OMS descrie diferitele tipuri de LCOC (A se vedea *Clasificarea histologică a OMS* din algoritm).¹ Sistemul de stadializare AJCC/FIGO pentru cancerul ovarian este, de asemenea, utilizat pentru stadializarea LCOC (A se

vedea *Stadializare: Tabelul 1* și alte tabele de stadializare din algoritm). Membrii comitetului consideră că identificarea căilor care pot servi drept ținte terapeutice pentru LCOC este valoroasă, datorită promisiunii unor abordări noi și inedite ale tratamentului.¹³⁹ Cu toate acestea, există date limitate pentru aceste histologii rare din cauza frecvenței lor reduse și va fi dificil să se obțină date prospective. Studiile clinice pentru pacientele eligibile și planurile de tratament individualizat, pentru cele care nu sunt eligibile pentru studii, pot fi cele mai potrivite abordări de tratament la aceste paciente în acest moment. Diferitele regimuri de chimioterapie IV și IV/IP utilizate pentru cancerul ovarian seros de grad ridicat pot fi, de asemenea, recomandate pentru pacientele cu LCOC; cu toate acestea, recomandările sunt doar de categoria 2A pentru LCOC, din cauza datelor limitate.

Studiu de diagnostic recomandat

Pacientele pot obține o consultație la o instituție membră NCCN pentru recomandări și pentru tratamentul unei mase pelviene nediate diagnosticate sau pentru gestionarea unei tumori ovariene maligne pentru care s-a efectuat biopsie anterior. Multe astfel de paciente vin la instituțiile membre NCCN după ce au fost operate anterior în alte instituții. Pacientele care au o masă pelviană nediate diagnosticată histologic trebuie să fie supuse evaluării și stadializării așa cum este descris în algoritm (A se vedea *Cancerul ovarian epitelial/Cancerul trompelor uterine/Cancerul peritoneal primar: studiu de diagnostic* din algoritm). Diagnosticul de LCOC este adesea stabilit abia după intervenția chirurgicală pentru o masă pelviană suspectă (A se vedea *Cancer epitelial cancer ovarian/cancerul trompelor uterine/cancer peritoneal primar: tratamentul primar* din algoritm). Prin urmare, studiul de diagnostic pentru LCOC este același ca pentru alte tipuri de cancer ovarian, cu excepția faptului că se măsoară markerele tumorale și se fac alte teste pentru a determina histopatologia specifică (A se vedea *Cancer epitelial cancer ovarian/cancerul trompelor uterine/cancer peritoneal primar: studiu de diagnostic*

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

din algoritmul). Markerle tumorale pot include CA-125, inhibin, beta-hCG, alfa-fetoproteină și antigen carcinoembrionic (CEA). La persoanele cu vârsta mai mică de 35 de ani cu o masă pelviană, trebuie să se măsoare nivelul AFP pentru a evalua dacă există tumori cu celule germinale și pentru a exclude sarcina.⁴³³⁻⁴³⁵ Se recomandă o evaluare a tractului GI pentru histologia mucinoasă, pentru a determina dacă un primar GI ascuns a cauzat metastaze în ovare.⁵²⁷ O evaluare intraoperatorie a secțiunii congelate este recomandată pentru cele care doresc să-și mențină fertilitatea (a se vedea secțiunea următoare).

Chirurgie

Spre deosebire de cancerul ovarian epitelial seros de grad ridicat sau de MMT, numeroase paciente cu alte LCOC se prezintă într-un stadiu incipient. Unele dintre tumori pot fi limitate la un singur ovar. Astfel, unele dintre aceste paciente sunt candidate la o intervenție chirurgicală de conservare a fertilității, care poate fi efectuată prin laparoscopie (A se vedea *Principiile chirurgiei* din algoritmul).^{675,676,679,1118-1122} Chirurgia de conservare a fertilității poate fi efectuată (dacă este fezabilă din punct de vedere tehnic) dacă rezultatele secțiunii congelate intraoperatorii sunt pozitive pentru tumori aparente în stadiu incipient și/sau tumori cu risc scăzut (de exemplu, tumori germinale maligne, tumori epiteliale la limită, tumori ovariene epiteliale în stadiul clinic I, tumori mucinoase în stadiul clinic I sau tumori stromale ale cordonului sexual în stadiul clinic I).^{675,676,679,1119-1122} Pacientele care nu doresc conservarea fertilității; cele care au un cancer ovarian epitelial în stadiul clinic II, III sau IV; cele care au o tumoră stromală a cordonului sexual în stadiul clinic II, III sau IV; sau cele cu MMT trebuie să fie supuse unei stadializări chirurgicale complete, conform ghidurilor privind cancerul ovarian (A se vedea *Principii de chirurgie* din algoritmul).

Este posibil ca pacientele să fi fost direcționate către o instituție membră NCCN după ce au primit un diagnostic de tumoră LCOC. Recomandarea

chirurgicală inițială recomandată depinde de diagnosticul histologic specific. Adesea, pacientele au fost stadializate în mod cuprinzător (după ce au îndeplinit standardele de stadializare chirurgicală ale GOG) și au fost supuse unei intervenții chirurgicale citoreductive. În unele cazuri, acestea sunt adresate după ce au avut o stadializare *incompletă* (adică uter și/sau anexe intacte, omentum neeliminat, stadiu chirurgical nedocumentat).

Carcinom cu celule clare

Carcinoamele cu celule clare sunt considerate tumori de grad ridicat; acestea sunt mai frecvente decât celelalte LCOC.⁵⁶² Majoritatea carcinoamelor cu celule clare sunt negative pentru WT1 și receptorii de estrogen.⁵⁶² NCCN Guidelines oferă un algoritmul pentru carcinoamele cu celule clare (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: carcinomul cu celule clare al ovarului și Clasificarea histologică OMS* din algoritmul).¹ Deoarece pacientele sunt diagnosticate de obicei cu carcinom cu celule clare după analiza patologică a unui specimen chirurgical, studiul de diagnostic pentru masele pelviene suspecte sau palpabile se efectuează înainte de intervenția chirurgicală, așa cum este descris în algoritmul (A se vedea *Cancer epitelial cancer ovarian/cancerul trompelor uterine/cancer peritoneal primar: studiu de diagnostic* din algoritmul).

Tratamentul primar pentru aceste paciente include o intervenție chirurgicală de completare cu stadializare completă, urmată de terapie postoperatorie (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: carcinomul cu celule clare al ovarului* din algoritmul).¹¹²³ Chirurgia de menținere a fertilității nu este recomandată pentru carcinoamele cu celule clare în stadiile IA până la C. S-a demonstrat că limfadenectomia îmbunătățește supraviețuirea.¹¹²⁴ Sistemul de stadializare pentru cancerul ovarian seros de grad ridicat și cancerul peritoneal primar este utilizat și pentru carcinoamele cu celule clare (A se vedea *Stadializare: Tabelul 1* din algoritmul).⁵⁴⁷ Sindromul Lynch este asociat cu riscul pentru

carcinoame endometrioide, carcinoame cu celule clare și carcinoame seroase papilare.¹¹²⁵⁻¹¹²⁷ Pentru pacientele cu boală în stadiul IA până la IC, tratamentul postoperator recomandat este reprezentat de regimurile standard IV taxan-carboplatin (cu paclitaxel sau cu docetaxel) utilizate pentru cancerul ovarian seros de grad ridicat.¹¹²⁴ Intervenția chirurgicală de menținere a fertilității și/sau observarea/monitorizarea sunt o opțiune pentru pacientele cu tumori unilaterale la limită cu celule clare (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile epiteliale ovariene la limită [potențial malign scăzut]* din algoritmul). Pentru pacientele cu carcinom cu celule clare în stadiul II până la IV, tratamentul postoperator este reprezentat de regimuri standard utilizate pentru cancerul ovarian epitelial (de exemplu, carboplatin IV cu paclitaxel, docetaxel sau doxorubicină lipozomală). Paciente cu carcinom avansat cu celule clare au un prognostic slab.^{1123,1124} Datele sugerează că 6 sau 3 cicluri de chimioterapie postoperatorie sunt echivalente pentru pacientele cu carcinom cu celule clare.^{802,1128}

Carcinoame mucinoase

Tumorile mucinoase sunt neobișnuite, deoarece pot fi mase chistice foarte mari care pot umple abdomenul și pelvisul; această prezentare sugerează adesea histologia mucinoasă. Paciente cu carcinom mucinos al ovarului sunt adesea diagnosticate cu o boală în stadiu incipient și au un prognostic bun; DFS la 5 ani este de aproximativ 80% până la 90%.^{527,1129} Persoanele cu tumori mucinoase se prezintă de obicei la o vârstă mai tânără (20–40 de ani) decât cele cu cancer ovarian seros de grad ridicat. NCCN Guidelines oferă un algoritmul pentru carcinomul mucinos (a se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: carcinomul mucinos al ovarului și Clasificarea histologică OMS* din algoritmul).¹ Pentru actualizarea din anul 2017 (Versiunea 1), Comitetul NCCN a adăugat o recomandare pentru intervenția chirurgicală de conservare a fertilității, dacă nu s-a efectuat anterior, pentru anumite paciente cu boală în stadiul IA până la C.

Pacientele sunt diagnosticate de obicei cu carcinom mucinos după o intervenție chirurgicală pentru o masă pelviană suspectă (A se vedea *Cancer epitelial cancer ovarian/cancerul trompelor uterine/cancer peritoneal primar: tratamentul primar* din algoritmul). Prin urmare, studiul inițial de diagnostic este același ca și în cazul altor tipuri de cancer ovarian (A se vedea *Cancer epitelial cancer ovarian/cancerul trompelor uterine/cancer peritoneal primar: studiu de diagnostic* din algoritmul). Tratamentul primar pentru aceste paciente include o intervenție chirurgicală de finalizare cu stadializare completă, urmată de terapie postoperatorie sau de observare (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: carcinomul mucinos al ovarului* din algoritmul).⁵²⁷ O apendicectomie este, de asemenea, recomandată în cadrul intervenției chirurgicale primare la pacientele cu tumori ovariene mucinoase suspectate sau confirmate. Chirurgia de conservare a fertilității este o opțiune pentru anumite paciente cu tumori mucinoase în stadiul I (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile epiteliale ovariene la limită [potențial malign scăzut]* din algoritmul). sistemul de stadializare pentru cancerul ovarian epitelial seros de grad ridicat și cancerul peritoneal primar este utilizat și pentru carcinoamele mucinoase (A se vedea *Stadializare: Tabelul 1* din algoritmul).⁵⁴⁷

Studiul suplimentar de diagnostic include o evaluare a tractului GI și nivelul CEA pentru pacientele cu histologie mucinoasă, pentru a stabili dacă pacientele au fie un primar GI ascuns care a metastazat la ovare, fie un carcinom mucinos primar al ovarelor (A se vedea *Cancer epitelial cancer ovarian/cancerul trompelor uterine/cancer peritoneal primar: studiu de diagnostic* din algoritmul).⁵²⁷ Metastazele la ovare sunt mai frecvente, iar tumorile mucinoase primare ale ovarelor sunt mai puțin frecvente; este dificil să se facă distincția între adenocarcinoamele metastatice la ovare și carcinoamele mucinoase primare.⁵⁷⁴⁻⁵⁷⁶ Imunocolorația PAX8 poate fi utilă.⁵⁷⁴



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Observarea și monitorizarea postoperatorie sunt recomandate pentru paciențele cu tumori mucinoase în stadiul IA sau IB, deoarece majoritatea acestor tumori sunt benigne sau la limită.^{527,562} Pentru paciențele cu carcinoame mucinoase în stadiul IC, opțiunile postoperatorii includ: 1) observare; 2) carboplatin IV fie cu paclitaxel, fie cu docetaxel; 3) 5-FU/leucovorin/oxaliplatin regim GI); sau 4) capecitabină/oxaliplatin (regim GI).⁵²⁷ Unii clinicieni consideră că regimurile GI sunt adecvate, deoarece carcinoamele mucinoase ale ovarului sunt similare cu tumorile GI.¹¹³⁰ Pentru paciențele cu carcinoame mucinoase în stadiile II–IV, opțiunile postoperatorii includ: 1) chimioterapie folosind regimurile pentru cancerul ovarian epitelial (de exemplu, carboplatin IV cu paclitaxel, docetaxel sau doxorubicin lipozomal); 2) 5-FU/leucovorin/oxaliplatin (regim GI); sau 3) capecitabină/oxaliplatin (regim GI). Pentru actualizarea din anul 2017 (versiunea 1), comitetul NCCN a adăugat recomandări pentru terapia de recidivă pentru carcinoamele mucinoase: 1) 5-FU/leucovorin/oxaliplatin cu sau fără bevacizumab (categoria 2B pentru bevacizumab); sau 2) capecitabină/oxaliplatin.

Carcinom seros de grad scăzut

Carcinomul seros de grad scăzut este un subtip de carcinom seros care este considerat distinct din punct de vedere patologic de carcinomul seros de grad ridicat, diagnosticat mai frecvent și reprezintă mai puțin de 5% din cancerul ovarian epitelial.^{139,1131} Carcinomul seros de grad scăzut se caracterizează prin atipie nucleară ușoară până la moderată și până la 12 mitoze la 10 câmpuri de mare putere (HPF), în timp ce carcinomul seros de grad ridicat se caracterizează prin atipie nucleară marcată și peste 12 mitoze la 10 HPF.^{560,1131,1132} În plus, mutațiile de activare a căii protein-kinazei activate de mitogen (MAPK) sunt frecvent identificate în carcinoamele seroase de grad scăzut, dar nu și în cele de grad ridicat; în schimb, mutațiile *TP53* sunt în general asociate cu carcinoamele seroase de grad ridicat, dar nu și cu cele de grad scăzut.¹¹³³⁻¹¹³⁸ Carcinoamele seroase de grad scăzut sunt asociate cu o boală mai indolentă și apar la o vârstă mai tânără decât carcinoamele seroase de grad ridicat; totuși, acestea sunt, de asemenea, adesea avansate la diagnostic.^{560,579,1132,1139} Aproximativ 60% dintre carcinoamele seroase de grad scăzut (față de 2% dintre carcinoamele seroase de grad ridicat) sunt asociate, de asemenea, cu tumori seroase la limită (potențial malign scăzut).⁵⁶⁰ Datorită acestor distincții, pacientele cu carcinoame seroase de grad scăzut sunt, în general, gestionate diferit față de cele cu carcinoame seroase de grad ridicat, așa cum este descris mai jos.

Tratament primar

Tratamentul primar pentru carcinoamele seroase de grad scăzut cuprinde o intervenție chirurgicală completă cu stadializare completă, urmată de terapie adjuvantă sau de observare.⁵⁷⁹ În mod obișnuit, diagnosticul de carcinom seros de grad scăzut este pus prin intermediul unei analize patologice complete după intervenția chirurgicală inițială. Sistemul de stadializare pentru cancerul ovarian seros de grad ridicat, al trompelor uterine și cancerul peritoneal primar este utilizat și pentru

cancerul seros de grad scăzut.⁵⁴⁷ Carcinoamele seroase de grad scăzut răspund adesea slab la chimioterapie în comparație cu carcinoamele seroase de grad ridicat;¹¹⁴⁰ prin urmare, chimioterapia neoadjuvantă este mai puțin favorizată în cazul pacientelor cu carcinom seros de grad scăzut.⁵⁷⁹

Recomandările pentru tratamentul adjuvant sunt stratificate în funcție de stadiu în ghiduri (A se vedea LCOC-6). Observarea postoperatorie este o recomandare de categoria 2A pentru pacientele cu boală în stadiile IA și IB și o recomandare de categoria 2B pentru cele cu boală în stadiul IC. Mai multe opțiuni de terapie sistemică adjuvantă, inclusiv regimuri care conțin paclitaxel/platină, sunt recomandate pentru pacientele cu boală în stadiul IC sau în stadiile II–IV, deși există date limitate privind regimurile de terapie sistemică la pacientele cu carcinom seros de grad scăzut în general.

Pacientele cu carcinoame seroase de grad scăzut pot beneficia, de asemenea, de terapia cu hormoni de întreținere după chimioterapia adjuvantă. Un studiu al unei baze de date a observat că pacientele cu carcinom seros de grad scăzut în stadiul II–IV care au primit terapie cu hormoni de întreținere după finalizarea intervenției chirurgicale citoreductive primare și a chimioterapiei de primă linie pe bază de platină au avut o supraviețuire fără progresie (PFS) mai lungă decât cele care nu au primit terapie hormonală de întreținere (PFS medie, 64,9 vs. 26,4 luni; $P < 0,001$).¹¹⁴¹ Majoritatea pacientelor din studiu au primit letrozol (54,3%), iar o proporție mai mică a primit tamoxifen (28,6%). Pe baza acestor date, terapia hormonală de întreținere (letrozol, anastrozol, exemestan, acetat de leuprolid sau tamoxifen) reprezintă o recomandare de categoria 2B în ghiduri.

Terapia hormonală adjuvantă ca substitut pentru chimioterapia adjuvantă este o altă opțiune potențială pentru aceste paciente.¹¹⁴² Cu toate acestea, deoarece nu există date prospective de susținere, aceasta este o opțiune

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

recomandată de categoria 2B în ghiduri. În prezent, este în curs de desfășurare un studiu randomizat de chimioterapie cu paclitaxel/ carboplatin urmată de terapie cu hormoni de întreținere versus terapie cu hormoni singură la paciențele cu carcinom seros de grad scăzut.¹¹⁴³

Monitorizarea/urmărirea bolii recidivate

Din nefericire, paciențele cu carcinom seros de grad scăzut, în special cele cu boală în stadiu avansat, pot prezenta recidive ale bolii; prin urmare, monitorizarea continuă a acestor paciențe este esențială. Ghidul recomandă monitorizarea pentru o potențială recidivă a carcinomului seros de grad scăzut prin vizite de urmărire la fiecare 2 până la 4 luni timp de 2 ani, apoi la 3 până la 6 luni timp de 3 ani și apoi anual după 5 ani (A se vedea LCOC-7). Aceste vizite trebuie să constea într-un examen fizic, inclusiv un examen pelvian. Se recomandă testarea moleculară a tumorii, dacă nu s-a efectuat anterior; o testare genetică somatică mai cuprinzătoare poate fi deosebit de importantă în cazul carcinomului seros de grad scăzut, care are opțiuni terapeutice aprobate limitate. Se recomandă, de asemenea, imagistica și hemograma completă (CBC)/profilul chimic, în funcție de indicațiile clinice. CA-125 sau alte markere tumorale trebuie evaluate, dacă sunt inițial crescute. Trimiteți paciențele pentru o evaluare a riscului genetic, dacă nu s-a efectuat anterior. Pentru îndrumări cu privire la îngrijirea pe termen lung a stării de bine a pacienților care au fost tratați pentru carcinom seros de grad scăzut, vă rugăm să consultați NCCN Guidelines pentru supraviețuire (www.NCCN.org).

Terapia de recidivă

NCCN Guidelines recomandă mai multe opțiuni pentru paciențele cu carcinom seros de grad scăzut recidivat (A se vedea LCOC-7). Citoreducerea secundară poate fi luată în considerare pentru paciențele cu un interval lung fără boală, cu mase izolate mai degrabă decât carcinoatoză difuză pe imagistică și/sau cu obstrucție intestinală.

Terapia sistemică este o altă opțiune pentru această populație de paciențe; cu toate acestea, ghidurile subliniază faptul că nu există nicio secvențiere standard a medicamentelor pentru boala recidivată. Prin urmare, fiecare pacient trebuie să fie evaluat individual, luând în considerare terapiile anterioare, încărcătura bolii, profilul molecular și profilul de eficacitate și toxicitate relative, înainte de a iniția terapia sistemică. Terapiile sistemice recomandate pentru această populație de paciențe în acest context includ chimioterapia (dacă nu a fost utilizată anterior) și terapia cu hormoni.^{579,1144}

Cu toate acestea, carcinomul seros de grad scăzut s-a raportat că poate fi mai rezistent la chimioterapie decât carcinomul seros de grad ridicat în contextul recidivei.¹¹⁴⁵ Astfel, opțiunile sistemice eficiente pentru carcinomul seros de grad scăzut recidivat au rămas o necesitate nesatisfăcută. Este important faptul că studii recente au sugerat că inhibitorii MEK au activitate în carcinomul seros de grad scăzut recidivat. Un studiu deschis, randomizat, de fază 2/3 a evaluat eficacitatea și siguranța trametinibului, un inhibitor MEK1/2, în comparație cu cinci opțiuni standard de tratament (SOC; paclitaxel, doxorubicină lipozomală pegalizată, topotecan, letrozol sau tamoxifen) la 260 de paciențe cu carcinom seros de grad scăzut recidivat.¹¹⁴⁶ Supraviețuirea medie fără progresie a fost de 13,0 luni în brațul trametinib, comparativ cu 7,2 luni în grupul de tratament standard (HR, 0,48; 95% CI, 0,36–0,64; $P < 0,0001$). Rata globală de răspuns (ORR) a grupului trametinib a fost de 26%, semnificativ mai mare decât ORR de 6% a grupului SOC ($P < 0,0001$). Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau 4 raportate în grupul trametinib au fost erupții cutanate, anemie, hipertensiune arterială, diaree, greață și oboseală. Datorită rezultatelor superioare raportate în acest studiu, comitetul NCCN recomandă trametinib ca opțiune de categoria 2A pentru paciențele cu carcinom seros de grad scăzut recidivat.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Eficacitatea și siguranța unui alt inhibitor MEK1/2, binimetinib, au fost evaluate într-un studiu deschis de fază 3 la 303 pacienți cu carcinom seros de grad scăzut recidivat.¹¹⁴⁷ Pacienții au fost randomizate să primească fie binimetinib, fie chimioterapie la alegerea medicului (PCC; doxorubicină lipozomală peghilată, paclitaxel sau topotecan). PFS medie pentru grupul binimetinib a fost de 9,1 față de 10,6 luni în grupul PCC (HR, 1,21; 95% CI, 0,79–1,86; $P = 0,807$); prin urmare, criteriul principal de evaluare a PFS prin analiză centrală independentă și orbită (BICR) nu a fost îndeplinit în acest studiu. Cu toate acestea, binimetinibul a fost superior numeric PCC în ceea ce privește anumite criterii de evaluare, cum ar fi PFS prin evaluarea investigatorului local (12,5 luni în grupul binimetinib comparativ cu 11,6 luni în grupul PCC) și ORR prin BICR (16% în grupul binimetinib comparativ cu 13% în grupul PCC). În plus, datele PFS și ORR dintr-o analiză post hoc au sugerat că răspunsul la binimetinib poate fi asociat cu prezența unei mutații *KRAS*. Pe baza acestor date, comitetul NCCN recomandă binimetinib ca opțiune de categoria 2B pentru pacienții cu carcinom seros de grad scăzut recidivat.

Recent, o nouă opțiune a devenit disponibilă pentru pacienții cu carcinom seros de grad scăzut recidivat cu mutație *BRAF* V600E. În luna iunie 2022, Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA a acordat aprobarea accelerată pentru inhibitorul selectiv *BRAF* dabrafenib în combinație cu trametinib pentru tratamentul pacienților adulți și pediatrie (cu vârsta de 6 ani și peste) cu tumori solide nerezecabile sau metastatice cu mutație *BRAF* V600E care au progresat în urma tratamentului anterior și nu au opțiuni de tratament alternative satisfăcătoare.¹¹⁴⁸⁻¹¹⁵⁰ Această aprobare s-a bazat pe mai multe studii; unul dintre acestea a fost studiul NCI-MATCH (subprotocolul H) de fază 2, deschis, cu un singur braț, în care dabrafenib în asociere cu trametinib a fost evaluat la pacienții cu tumori solide, limfom sau mielom multiplu care au progresat după cel puțin un tratament standard.¹¹⁵¹ Dintre cele

29 de pacienți incluse în analiza primară, cinci aveau carcinom seros de grad scăzut și una avea adenocarcinom seros mucinos-papilar de peritoneu. ORR pentru întreaga populație a fost de 38%, cu o PFS de 11,4 luni. În special, s-a observat un beneficiu clinic la toate cele 6 pacienți cu cancer ginecologic primar; 5 pacienți au obținut un răspuns parțial (PR) (>12 luni pentru 3 pacienți), iar o pacientă a avut o boală stabilă (SD) timp de 8 luni după tratament. Pe baza rezultatelor, combinația de dabrafenib și trametinib a fost adăugată în ghiduri ca opțiune terapeutică de categoria 2A pentru tratamentul recidivelor la pacienții cu tumori *BRAF* V600E-pozitive (inclusiv carcinom seros de grad scăzut).

În plus față de opțiunile descrise mai sus, pot fi luate în considerare și alte terapii de recidivă sistemică acceptabile enumerate în secțiunea *Principii de terapie sistemică* a ghidurilor (OV-C 8 din 11 și OV-C 9 din 11, disponibile pe <http://www.NCCN.org>). Înscrierea în studii clinice și observarea sunt alte opțiuni recomandate pentru pacienții cu carcinom seros de grad scăzut recidivat.

Ca răspuns la disponibilitatea unor noi opțiuni de tratament pentru carcinomul seros de grad scăzut recidivat, comitetul NCCN a elaborat o nouă pagină de algoritm cu recomandări pentru gestionarea carcinomului seros de grad scăzut recidivat; vă rugăm să consultați LCOC-7, pentru detalii suplimentare.

Carcinomul epitelial endometrial

Secțiune în curs de elaborare

Tumori maligne cu celule germinale

Aceste tumori maligne includ disgerminoamele, teratoamele imature, tumorile embrionare și tumorile sinusurilor endodermice (sacul vitelin) (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile maligne cu celule germinale* și *Clasificarea histologică a OMS* din algoritmul).¹ Acestea apar în principal la persoane mai tinere, care sunt adesea diagnosticate cu boala în stadiul I; vârsta medie la diagnostic fiind de 16–20 de ani.^{428,1152} Tumorile cu celule germinale sunt tumorile ovariene predominante în această grupă de vârstă.⁴⁷⁰ Studiul recomandat de diagnostic poate include studii ale funcției pulmonare, dacă se ia în considerare bleomicina (A se vedea *Cancer epitelial cancer ovarian/cancerul trompelor uterine/cancer peritoneal primar: studiu de diagnostic* din algoritmul).^{433,1153} La persoanele tinere (<35 de ani) cu o masă pelviană, nivelurile AFP pot indica prezența tumorilor cu celule germinale.⁴³³⁻⁴³⁵ Cu toate acestea, trebuie exclusă, de asemenea, sarcina. Disgeneza gonadică este un factor de risc pentru tumorile cu celule germinale.⁴⁷⁰ Tumorile germinale maligne cu celule germinale au un prognostic excelent.¹¹⁵⁴ După un tratament adecvat, supraviețuirea la 5 ani este mai mare de 85%.^{1152,1155,1156}

Tratament

Chirurgia de conservare a fertilității este recomandată pentru cele care doresc conservarea fertilității, indiferent de stadiu (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile maligne cu celule germinale* din algoritmul).^{428,679,1156-1159} Intervenția chirurgicală pentru copii sau adolescente poate fi diferită de cea pentru adulți (a se vedea *Principii de chirurgie* din algoritmul). La copii sau la adolescentele cu tumori cu celule germinale în stadiu incipient, se poate omite stadializarea completă.^{685,1160} Chirurgia de completare cu stadializare completă este recomandată ca intervenție chirurgicală inițială pentru pacientele care nu doresc conservarea fertilității (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile maligne cu celule germinale* din algoritmul).⁴⁷⁰ Sistemul de stadializare pentru cancerul

ovarian seros de grad ridicat și pentru cancerul peritoneal primar este utilizat și pentru tumorile maligne cu celule germinale (A se vedea *Stadializare: Tabelul 1* din algoritmul).⁵⁴⁷ După o stadializare chirurgicală cuprinzătoare, se recomandă observarea cu monitorizare pentru pacientele cu disgerminom în stadiul I sau cu teratom imatur în stadiul I, gradul 1.¹¹⁶¹ Dacă pacientele au avut o stadializare chirurgicală incompletă, opțiunile recomandate depind de tipul de tumoră, de rezultatele testelor imagistice și ale markerelor tumorale (de exemplu, AFP, beta-HCG), de vârsta pacientei și de dorința pacientei de a-și păstra fertilitatea (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile maligne cu celule germinale* din algoritmul). Pacientele care au optat pentru chirurgia de conservare a fertilității trebuie monitorizate prin examinări US, dacă este necesar; chirurgia de completare (categoria 2B) trebuie luată în considerare după terminarea sarcinii.

După intervenția chirurgicală, observarea cu supraveghere este opțiunea recomandată pentru pacientele cu disgerminom în stadiul I sau teratom imatur în stadiul I, gradul I, pe baza rapoartelor europene și pediatrie.^{448,450,451,1162} Observarea sau chimioterapia pot fi luate în considerare pentru copiii sau adolescentele cu tumori selecționate în stadiul IA sau IB (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile maligne cu celule germinale* din algoritmul).^{428,448,1162-1165} Pentru pacientele cu disgerminoame maligne în stadiile II până la IV sau cu teratoame imature, se recomandă chimioterapia postoperatorie (A se vedea *Principii de terapie sistemică: regimuri de terapie sistemică – tumori maligne cu celule germinale/stromale ale cordonului sexual* din algoritmul).

Chimioterapia postoperatorie pentru 3–4 cicluri cu bleomicină/etoposid/cisplatin (BEP) (categoria 2B pentru 3 vs. 4 cicluri) este recomandată pentru: 1) tumori embrionare în orice stadiu sau tumori sinusale endodermice; 2) disgerminom în stadiile II–V; sau 3) teratom

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

imatur în stadiul I, gradul 2 până la 3, sau în stadiile II până la IV (a se vedea *Principii de terapie sistemică: regimuri de terapie sistemică – tumori maligne cu celule germinale/stromale ale cordonului sexual* din algoritm).^{1153,1166-1168} Dacă se ia în considerare utilizarea bleomicinei, se recomandă testele funcționale pulmonare.^{1153,1155} Regimul BEP cu 4 cicluri este recomandat (categoria 2A) ca regim standard. Deși majoritatea clinicienilor evită un regim BEP de 3 săptămâni, unii consideră că un regim BEP de 3 săptămâni (3 cicluri) poate fi util la paciențele cu risc scăzut sau în stadiul 1 de boală, deși aceasta este o recomandare de categoria 2B; criteriile Memorial Sloan Kettering Cancer Center pot fi utilizate pentru a identifica tumorile cu risc scăzut.^{444,448,1169-1175} La anumite paciențe cu disgerminom în stadiul IB până la III, pentru care minimizarea toxicității este esențială, se pot utiliza 3 cicluri de etopozid/carboplatin (carboplatin 400 mg/m² [AUC = ~5–6] în ziua 1 plus etopozid 120 mg/m² în zilele 1–3 la fiecare 4 săptămâni, timp de 3 cicluri).¹¹⁷⁶ Reducerile sau întârzierile de doză nu sunt recomandate nici măcar în cazul neutropeniei.

Recomandările de supraveghere pentru tumorile cu celule germinale sunt descrise în algoritm (A se vedea *Supravegherea tumorilor maligne cu celule germinale și a tumorilor stromale ale cordonului sexual* din algoritm).¹⁰¹⁷ Paciențele care obțin un răspuns clinic complet după chimioterapie trebuie să fie observate clinic la fiecare 2 până la 4 luni, cu niveluri AFP și beta-HCG (dacă inițial au fost ridicate) timp de 2 ani. Pentru cele cu markere anormale și cu boală recidivată definitivă, opțiunile (categoria 2B) includ: 1) chimioterapie în doze mari;¹¹⁷⁷ sau 2) luarea în considerare a unei chimioterapii suplimentare (a se vedea *Principii ale terapiei sistemică: regimuri de terapie sistemică – tumori maligne cu celule germinale/stromale ale cordonului sexual* din algoritm). Se recomandă cu insistență trimiterea acestor paciențe la un centru de îngrijire terțiară pentru consult pentru transplant de celule stem și pentru terapie potențial curativă. Mai multe rapoarte de caz sugerează că

paciențele care au primit chimioterapie pentru tumori cu celule germinale pot prezenta ulterior sindromul teratomului în creștere.¹¹⁷⁸⁻¹¹⁸¹

Boala reziduală sau recurentă

Pentru paciențele care prezintă dovezi radiografice ale unei tumori reziduale (după intervenția chirurgicală și chimioterapie), dar cu AFP și beta-HCG normale, luați în considerare rezecția chirurgicală a tumorii; observarea cu monitorizare este, de asemenea, o opțiune. Trebuie să se utilizeze judecata clinică în ceea ce privește frecvența imagisticii.¹¹⁸² Opțiunile ulterioare depind de ce constatări sunt prezente: malignitate reziduală, teratom benign sau țesut necrotic (A se vedea *Terapie pentru boala recurentă/persistentă* pentru *tumorile maligne cu celule germinale* din algoritm). Pentru paciențele cu boală reziduală definitivă și cu AFP și/sau beta-HCG ridicate în mod persistent după chimioterapia de primă linie, recomandările includ TIP (paclitaxel, ifosfamidă, cisplatin)¹¹⁸³ sau chimioterapie în doze mari. Se recomandă insistent trimiterea la un centru de îngrijire terțiară, pentru un tratament potențial curativ.¹¹⁸⁴ Există serii mici, dar niciun studiu major la paciențele adulte.

Paciențele cu malignitate recidivată sau reziduală după mai multe regimuri chimioterapeutice pot fi tratate cu o modalitate de recidivă (A se vedea *Principii de terapie sistemică: Regimuri acceptabile de terapie sistemică – Tumori maligne cu celule germinale/stromale ale cordonului sexual* din algoritm), inclusiv chimioterapie cu doze mari potențial curative sau TIP. Alte regimuri includ VAC (vincristină, dactinomycină, ciclofosfamidă), VeIP (vinblastină, ifosfamidă, cisplatin), VIP (etoposidă, ifosfamidă, cisplatin), cisplatin/etoposid, docetaxel/carboplatin, paclitaxel/carboplatin, paclitaxel/gemcitabină, paclitaxel/ifosfamidă, docetaxel, paclitaxel, RT sau doar îngrijire de susținere.^{1171,1184-1188} Aceste regimuri de recidivă (A se vedea *Principii de terapie sistemică: regimuri de terapie sistemică – tumori maligne cu celule germinale/stromale ale cordonului sexual* din algoritm) nu sunt

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

generalizabile pentru toate tumorile cu histologie neobișnuită; prin urmare, pacientele trebuie să fie trimise la instituții de îngrijire terțiară pentru tratament.

Tumori stromale maligne ale cordonului sexual

Tumorile stromale maligne ale cordonului sexual sunt rare și includ tumorile cu celule granuloase (cele mai frecvente) și tumorile cu celule Sertoli-Leydig; acestea sunt asociate de obicei cu un prognostic bun.^{660,1189} Majoritatea pacientelor cu tumori granuloase prezintă o boală în stadiu incipient; boala este de obicei indolentă.⁶⁵⁹ Clasificarea histologică completă pentru cancerul ovarian de la OMS include diferitele tipuri de tumori stromale ale cordonului sexual; este important să se determine dacă tumora cordonului sexual este benignă sau malignă (A se vedea *Clasificarea histologică a OMS: tumorile stromale ale cordonului sexual* din algoritm).¹ Sistemul de stadializare pentru cancerul ovarian seros de grad ridicat și pentru cancerul peritoneal primar este utilizat și pentru tumorile stromale ale cordonului sexual (A se vedea *Stadializare: Tabelul 1* din algoritm).⁵⁴⁷

Pacientele cu tumori stromale ale cordonului sexual în stadiul IA sau IC care doresc să-și păstreze fertilitatea trebuie tratate cu o intervenție chirurgicală de conservare a fertilității (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile stromale maligne ale cordonului sexual* din algoritm).^{658,659,1190,1191} Deși se recomandă o stadializare completă pentru toate celelalte paciente, limfadenectomia poate fi omisă pentru tumorile limitate grosier la ovar.¹¹⁹² Pentru pacientele care aleg chirurgia de conservare a fertilității, chirurgia de completare (categoria 2B) trebuie să fie luată în considerare după terminarea sarcinii. Opțiunile postoperatorii din NCCN Guidelines au recomandări de categoria 2B (a se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile stromale maligne ale cordonului sexual* din algoritm).¹¹⁹⁰ Pentru pacientele cu tumori în stadiu I cu risc ridicat (ruptură tumorală, stadiu 1C, tumoră slab diferențiată și

dimensiune tumorală >10–15 cm⁴⁶⁷), recomandările postoperatorii (toate sunt de categoria 2B) includ observarea sau luarea în considerare a chimioterapiei pe bază de platină.¹¹⁹³ Observarea este recomandată pentru cele cu rezultate chirurgicale ale unei tumori în stadiul I cu risc scăzut (adică fără caracteristici de risc ridicat) (a se vedea *Supravegherea tumorilor maligne cu celule germinale și a tumorilor stromale ale cordonului sexual* din algoritm). În cazul pacientelor cu tumori cu celule granuloase care sunt sub observare, nivelurile de inhibină pot fi urmărite dacă acestea au fost inițial ridicate (categoria 2B). Pentru pacientele cu tumori în stadiile II-IV, opțiunile recomandate (toate sunt de categoria 2B) includ RT pentru boala limitată sau chimioterapia pe bază de platină (sunt preferate regimurile BEP sau paclitaxel/carboplatin).¹¹⁹⁴⁻¹¹⁹⁷

Recomandările de supraveghere pentru tumorile stromale maligne ale cordonului sexual sunt furnizate în algoritm, care se bazează pe recomandările SGO (a se vedea *Supravegherea tumorilor maligne cu celule germinale și a tumorilor stromale ale cordonului sexual* din algoritm).¹⁰¹⁷ Supravegherea prelungită este recomandată pentru tumorile cu celule granuloase, deoarece acestea pot recidiva ani mai târziu (de exemplu, 30 de ani).^{660,1158,1189,1198} Pentru pacientele cu tumori în stadiile II-IV care ulterior au o recidivă clinică, opțiunile includ un studiu clinic sau o terapie de recidivă (A se vedea *Principii de terapie sistemică: Regimuri de terapie sistemică – Tumori maligne cu celule germinale/stromale ale cordonului sexual* din algoritm).^{1189,1198-1201} Terapia citotoxică de recidivă include: docetaxel, paclitaxel, paclitaxel/ifosfamidă, paclitaxel/carboplatin și VAC. Terapia de recidivă cu hormoni include: inhibitori de aromatază, leuprolid și tamoxifen. Rețineți că bevacizumab sau leuprolidul ca agent unic este o opțiune pentru pacientele cu tumori recidivate cu celule granuloase.^{1201,1202} De asemenea, poate fi luată în considerare chirurgia secundară citoreductivă. RT localizată paliativă poate fi, de asemenea, utilă.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Carcinosarcoame (tumori Mülleriene maligne mixte)

MMMT-urile sunt tumori rare cu un prognostic slab; acestea sunt cele mai agresive tumori din algoritm.¹²⁰³⁻¹²⁰⁶ Majoritatea patologilor consideră acum MMMT-urile ca fiind o variantă a cancerului ovarian epitelial slab diferențiat (carcinom metaplastic).⁵⁶⁶ Pacientele cu MMMT nu sunt candidate pentru chirurgia de conservare a fertilității, indiferent de vârstă sau de stadiu. Sistemul de stadializare pentru cancerul ovarian și cancerul peritoneal primar este utilizat și pentru MMMT (A se vedea *Stadializare: Tabelul 1* din algoritm).^{547,1205}

Se recomandă o reducere chirurgicală optimă a volumului pentru pacientele cu MMMT (A se vedea *Principii de chirurgie* din algoritm).^{1205,1207-1209} După stadializarea chirurgicală completă, se recomandă mai multe regimuri de chimioterapie postoperatorie pentru pacientele cu MMMT în stadii I–IV. Pacientele cu MMMT în stadiile I până la IV sau cu recidivă pot fi tratate utilizând aceleași regimuri de chimioterapie primară care sunt recomandate pentru cancerul ovarian epitelial; pentru actualizarea din anul 2017 (Versiunea 1), comitetul a decis că aceste regimuri de chimioterapie sunt opțiuni preferate (A se vedea *Principii ale terapiei sistemice: regimuri de terapie sistemică primară* din algoritm).^{566,1210-1215} De exemplu, carboplatinul IV cu paclitaxel, docetaxel sau doxorubicină lipozomală sunt recomandate pentru pacientele cu MMMT în stadiul I–IV. Regimul de chimioterapie IP descris pentru cancerul ovarian poate fi utilizat pentru anumite paciente cu MMMT. Alte opțiuni de chimioterapie postoperatorie recomandate includ cisplatin/ifosfamidă (categoria 2A), carboplatin/ifosfamidă (categoria 2A) și ifosfamidă/paclitaxel (categoria 2B).^{566,1203,1210,1216} După tratament, recomandările de supraveghere și urmărire pentru cancerul ovarian epitelial sunt utilizate și pentru MMMT.

Tumori epiteliale la limită (potențial malign scăzut)

Diagnostic

Tumori epiteliale la limită sunt tumori rare și sunt gestionate în mod diferit față de carcinoamele de grad ridicat (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile epiteliale ovariene la limită [potențial malign scăzut]* din algoritm).^{1118,1217} Supraviețuirea la cinci ani depășește 80%.¹²¹⁸ Spre deosebire de pacientele cu carcinom ovarian franc invaziv, persoanele cu tumori epiteliale la limită tind să fie mai tinere, sunt deseori diagnosticate cu boala în stadiul I și sunt candidate la o intervenție chirurgicală de conservare a fertilității.^{1219,1220} O tumoră la limită este o leziune epitelială primară cu caracteristici citologice care sugerează malignitate, dar fără invazie francă și cu o evoluție clinică indolentă și cu un prognostic bun.^{1221,1222}

Termenii pentru tumorile epiteliale la limită (cunoscute și sub denumirea de tumori LMP sau tumori proliferative atipice) s-au schimbat de-a lungul anilor.⁵⁶² Protocoalele CAP 2016 și 2017 pentru cancerul ovarian utilizează limita și nu utilizează LMP.^{1223,1224} Tumorile epiteliale la limită sunt de obicei seroase sau mucinoase; pot apărea și alte subtipuri histologice (A se vedea *Clasificarea histologică OMS* din algoritm).^{1,1118}

Semnul patologic caracteristic al cancerului ovarian epitelial tipic este identificarea de implanturi peritoneale, care invadează microscopic și/sau macroscopic peritoneul. O tumoră epitelială la limită poate semăna la nivel macroscopic cu un cancer invaziv. Cu toate acestea, evaluarea microscopică nu reușește să evidențieze dovezi de invazie francă a ganglionilor tumoralii, deși rareori implanturile invazive (care continuă să fie în concordanță cu diagnosticul de leziuni epiteliale la limită) pot fi identificate microscopic de patolog.

Tratament

Intervenția chirurgicală este tratamentul primar pentru tumorile epiteliale la limită, care include chirurgia standard de reducere a volumului pentru cancerul ovarian sau chirurgia de conservare a fertilității în funcție de evaluarea chirurgicală și de alți factori (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile epiteliale ovariene la limită [potențial malign scăzut]* din algoritmul).¹²²⁵ Orientările de tratament pentru tumorile epiteliale la limită depind de caracteristicile histologice și clinice, de vârsta pacientei¹²²⁰ și de prezența sau nu a unor implanturi invazive. Pacientele trebuie evaluate de un oncolog ginecolog. În instituțiile membre NCCN, pacientele pot fi evaluate inițial cu o masă pelviană nedagnosticată sau cu un diagnostic stabilit de tumoră epitelială la limită. Membrii Comitetului NCCN sunt mai puțin predispuși să recomande un tratament agresiv după intervenția chirurgicală; observarea fiind una dintre cele câteva abordări posibile.^{1118,1226} Deși sistemul de stadializare pentru cancerul ovarian epitelial este utilizat pentru tumorile epiteliale la limită, NCCN Guidelines utilizează prezența sau absența implanturilor invazive pentru a stabili necesitatea tratamentului postoperator (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile epiteliale ovariene la limită [potențial malign scăzut]* din algoritmul).

Pacientele cu o tumoră epitelială la limită care doresc să-și mențină fertilitatea pot fi supuse unei intervenții chirurgicale limitate la o USO (conservarea uterului, a ovarului contralateral și a trompei uterine contralaterale), cu rezecția bolii reziduale.^{675,676,1227} BSO și conservarea uterului este o opțiune pentru anumite paciente. În cazul în care pacienta nu dorește o intervenție chirurgicală de conservare a fertilității, se recomandă o intervenție chirurgicală standard pentru cancer ovarian (TAH, BSO și reducere a volumului, după caz) și rezecția bolii reziduale. Datele nu arată o creștere a supraviețuirii în cazul limfadenectomiei și omentectomiei pentru tumora epitelială la limită, deși se produce o

suprastadializare.^{728,1228} Evaluarea ganglionilor limfatici poate fi luată în considerare de la caz.

Pentru pacientele cu tumori epiteliale la limită cunoscute care au avut o intervenție chirurgicală anterioară incompletă și/sau care au fost incomplet stadializate în momentul laparotomiei inițiale, recomandările depind de prezența sau nu a implanturilor invazive și de dorința de conservare a fertilității (A se vedea calea de rezecție chirurgicală incompletă anterioară în *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile epiteliale ovariene la limită [potențial malign scăzut]* din algoritmul). Pacientele care doresc să-și păstreze fertilitatea trebuie să fie supuse unei intervenții chirurgicale de conservare a fertilității și rezecției bolii reziduale. Unii clinicieni consideră că apariția implanturilor invazive pe suprafețele peritoneale la pacientele cu tumori epiteliale la limită prevestește un prognostic mai puțin favorabil; prin urmare, pentru aceste paciente se poate lua în considerare chimioterapia postoperatorie cu aceleași regimuri utilizate pentru cancerul ovarian epitelial seros de grad scăzut (grad 1) (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile epiteliale ovariene la limită [potențial malign scăzut]* din algoritmul).^{1219,1220,1229} Se recomandă carboplatină IV postoperatorie fie cu docetaxel, fie cu paclitaxel. Beneficiul chimioterapiei, fie IP, fie IV este controversat la pacientele cu tumori epiteliale la limită. Semnificația implanturilor invazive rămâne în curs de investigare.^{1118,1230} Beneficiul chimioterapiei postoperatorii nu a fost demonstrat în cazul pacientelor care nu au implanturi invazive demonstrabile la microscop.¹²³¹ Deși observarea este o opțiune pentru toate pacientele, aceasta este o recomandare de categoria 3 pentru pacientele cu implanturi invazive și o recomandare de categoria 2B pentru pacientele fără implanturi invazive (a se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile epiteliale ovariene la limită [potențial malign scăzut]* din algoritmul).

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Urmărire

Recomandările de tratament după intervenția chirurgicală depind de prezența sau absența implanturilor invazive. Abordarea terapeutică inițială pentru pacientele care au implanturi invazive poate include tratamentul cu aceleași regimuri chimioterapeutice utilizate pentru cancerul ovarian epitelial seros de grad scăzut (grad 1) sau observarea (categoria 3) (A se vedea *Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile epiteliale ovariene la limită [potențial malign scăzut]* din algoritm).¹²³⁰ Pacientele fără implanturi invazive pot fi observate (categoria 2B) și monitorizate (a se vedea *Monitorizare/urmărire în Cancere ovariene mai puțin frecvente: tumorile epiteliale ovariene la limită [potențial malign scăzut]* din algoritm).^{1219,1232} Pacientele care au ales chirurgia de conservare a fertilității trebuie monitorizate prin examinări US, dacă este necesar. După ce se termină sarcina, trebuie luată în considerare chirurgia de completare (categoria 2B).¹¹¹⁸

Recidivă

În momentul recidivei clinice, se recomandă evaluarea chirurgicală și reducerea volumului, dacă este cazul. Pacientele care au carcinom invaziv de grad scăzut sau implanturi invazive din tumori epiteliale la limită pot fi tratate folosind aceleași recomandări ca în cazul cancerului ovarian epitelial seros de grad scăzut (grad 1); cele cu implanturi invazive de grad ridicat pot fi tratate folosind aceleași recomandări ca în cazul cancerului ovarian epitelial (A se vedea *Terapia de recidivă în cancerle ovariene mai puțin frecvente: tumorile epiteliale ovariene la limită [potențial malign scăzut]* din algoritm). Observarea este recomandată pentru cele cu boală neinvazivă.

Rezumat

Cancerul ovarian epitelial este principala cauză de deces din cauza cancerului ginecologic în Statele Unite și este a cincea cea mai frecventă cauză de mortalitate prin cancer la femei din această țară. Peste 70% dintre

paciente se prezintă cu o boală avansată. Literatura de specialitate nu susține screeningul de rutină pentru cancerul ovarian în populația generală, iar screeningul de rutină nu este recomandat în prezent de nicio societate profesională. Aceste NCCN Guidelines discută despre cancerul ovarian epitelial și LCOC, inclusiv carcinosarcoamele (MMMT ale ovarului), carcinoamele cu celule clare, carcinoamele mucinoase, carcinoamele seroase de grad scăzut/carcinoamele epiteliale endometrioide, tumorile epiteliale la limită (cunoscute și sub numele de tumori LMP), tumorile stromale maligne ale cordonului sexual și tumorile maligne cu celule germinale. Cancerele primare peritoneale și ale trompelor uterine sunt tratate în același mod ca și cancerul ovarian epitelial.

Clasificarea histologică completă pentru cancerul ovarian de la OMS descrie diferitele tipuri de LCOC. Membrii comitetului consideră că identificarea căilor care pot servi drept ținte terapeutice pentru LCOC este valoroasă, datorită promisiunii unor abordări noi și inedite ale tratamentului. Cu toate acestea, există date limitate pentru aceste histologii rare din cauza frecvenței lor reduse și va fi dificil să se obțină date prospective. Studiile clinice pentru pacientele eligibile și planurile de tratament individualizat, pentru cele care nu sunt eligibile pentru studii, pot fi cele mai potrivite abordări de tratament la aceste paciente în acest moment.

Majoritatea cancerelor ovariene, inclusiv LCOC, sunt diagnosticate în urma analizei patologice a unei biopsii sau a unui specimen chirurgical. Pe baza rezultatelor îmbunătățite publicate, se recomandă (categoria 1) ca un oncolog ginecolog să efectueze intervenția chirurgicală primară. Tratamentul primar pentru un presupus cancer ovarian constă dintr-o stadializare chirurgicală adecvată și dintr-o intervenție chirurgicală de reducere a volumului, urmată, la majoritatea (dar nu la toate pacientele), de chimioterapie sistemică. Chirurgia de reducere a volumului este recomandarea de tratament inițial pentru pacientele cu boală în stadiul

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

clinic II, III sau IV. Pentru majoritatea pacientelor, intervenția chirurgicală inițială trebuie să includă histerectomie, BSO și reducere a volumului, după caz. Procedurile care pot fi luate în considerare pentru o reducere chirurgicală optimă a volumului includ: disecția pelviană radicală, rezecția intestinală și/sau apendicectomia, limfadenectomia, diafragma sau alte suprafețe peritoneale, splenectomia, hepatectomia parțială, gastrectomia parțială sau cistectomia parțială și/sau ureteroneocistostomia, colecistectomia și/sau pancreatectomia distală. Cele mai multe paciente au o histerectomie cu BSO, omentectomie și limfadenectomie a ganglionilor suspecți/măriți. Pacientele cu boală reziduală de volum redus după reducerea chirurgicală a volumului pentru cancerul ovarian epitelial invaziv sau peritoneal în stadiul II sau III sunt candidate pentru terapia IP. La aceste paciente, trebuie să se ia în considerare plasarea unui cateter IP odată cu intervenția chirurgicală inițială. La cele cu cancer în stadiul III pentru care s-a efectuat reducerea în mod optim a volumului, regimul IP a dus la o supraviețuire medie de 65,6 luni. La cele cărora li s-a administrat un regim paclitaxel/carboplatin săptămânal cu doză densă, OS medie a fost de 100,5 luni.

Pentru o pacientă tânără care dorește să-și mențină fertilitatea, o USO (conservarea uterului și a ovarului contralateral) și o stadializare chirurgicală cuprinzătoare pot fi adecvate pentru anumite tumori unilaterale în stadiul I (stadiile 1A și 1C, dar nu în stadiul 1B) și/sau pentru tumori ovariene cu risc scăzut (adică tumori în stadiu incipient, tumori de gradul 1; tumori la limită). Pentru cele cu tumori în stadiul IB care doresc să-și mențină fertilitatea, se recomandă o BSO (cu păstrarea uterului) și o stadializare chirurgicală completă.

Majoritatea pacientelor cu cancer ovarian epitelial primesc chimioterapie sistemică postoperatorie. Luarea în considerare a intervențiilor de îngrijire paliativă este adecvată în mai multe etape în cursul evoluției bolii. Recomandările privind terapia sistemică primară inițială includ

opțiuni IV cu [sau fără] IP. Toate regimurile (inclusiv chimioterapia combinată IV/IP) pot fi utilizate pentru cancerul ovarian epitelial, cancerul peritoneal primar și cancerul trompelor uterine; unele dintre aceste regimuri fiind recomandate pentru unele dintre LCOC. NACT poate fi luată în considerare (categoria 1) pentru pacientele cu boală voluminoasă în stadiul III sau IV sau pentru candidate la intervenții chirurgicale cu risc ridicat; un oncolog ginecolog trebuie să facă această evaluare înainte de administrarea NACT.

Pentru toate pacientele, NCCN Guidelines recomandă gestionarea simptomelor, cea mai bună îngrijire de susținere și îngrijirea bunăstării pe termen lung; pacientele trebuie să fie îndrumate pentru evaluarea îngrijirii paliative, dacă este cazul. Pacientele trebuie să fie educate cu privire la semnele și simptomele care sugerează o recidivă, cum ar fi durerea pelviană, balonarea, sațietatea precoce, obstrucția, pierderea în greutate și oboseala. Boala recurentă poate fi identificată clinic (de exemplu, durere pelviană, pierdere în greutate), biochimic (de exemplu, niveluri crescute ale CA-125) și/sau cu ajutorul imagisticii. Ghidurile NCCN Guidelines o serie de regimuri și agenți diferiți pentru tratamentul recidivei; unele dintre acestea sunt desemnate ca regimuri preferate. Pacientele cu cancer ovarian vor fi adesea tratate cu mai multe cure de terapie de recidivă. Pacientele care recidivează la 6 luni sau mai mult după chimioterapia inițială sunt denumite *sensibile la platină*. Cele care recidivează după mai puțin de 6 luni sunt denumite *rezistente la platină*. Chimioterapia combinată pe bază de platină este preferată la pacientele cu boală sensibilă la platină, în special în cazul primei recidive. În cazul bolii rezistente la platină, sunt preferate agenții sau regimurile care nu sunt pe bază de platină. Printre noutățile din anul 2017 se numără: 1) carboplatin/doxorubicină lipozomală pentru terapia de primă linie; 2) niraparib și olaparib pentru terapia de întreținere; și 3) rucaparib, carboplatin/paclitaxel legat de albumină și carboplatin/paclitaxel/bevacizumab pentru terapia de recidivă.



Lecturi recomandate

Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:706-717. &

Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. &

Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432-439.

Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S55-60.

Brown J, Friedlander M, Backes FJ, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S48-54.

Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175-187.

Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer. *Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care*, Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2016 by the National Academy of Sciences. All rights reserved; 2016.

Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1083-1090.

Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2873-2883. &

Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-227.

Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S9-13.

Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S5-8.

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014.

Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S14-9.



Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:951-963.

Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S20-5.

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200. &

Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9 Suppl 3):S42-7.

Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992;10:718-726. &

Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105-112.

Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;100:27-32. &

Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1021-1027. &

Referințele marcate cu simbolul „&” reprezintă baza pentru algoritmi.



Referințe

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumours. Vol. 6. Lyon: IARC Publications; 2014. Available at: <https://www.iarc.fr/news-events/iarc-publications-who-classification-of-tumours-of-female-reproductive-organs-fourth-edition/>.
2. Chan JK, Cheung MK, Husain A, et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol* 2006;108:521-528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946210>.
3. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x111-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987944>.
4. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;61:183-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521830>.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>.
6. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Kobel M, et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:60-68. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718305>.
7. Park HK, Ruterbusch JJ, Cote ML. Recent Trends in Ovarian Cancer Incidence and Relative Survival in the United States by Race/Ethnicity and Histologic Subtypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:1511-1518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751475>.
8. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
9. Stewart SL, Harewood R, Matz M, et al. Disparities in ovarian cancer survival in the United States (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer* 2017;123 Suppl 24:5138-5159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29205312>.
10. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed
11. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol* 2016;34:2888-2898. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325851>.
12. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10883018>.
13. Fleming GF, Seidman J, Lengyel E, et al. Epithelial ovarian cancer. In: Chi DS, Berchuck A, D. D, eds. Principles and practice of gynecologic oncology, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017:611-705.
14. Skold C, Bjorge T, Ekblom A, et al. Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. *Int J Cancer* 2018;143:1858-1867. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29737528>.
15. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol* 2018;4:516-521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29346467>.
16. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol* 2018;149:127-132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29482839>.

17. Iversen L, Fielding S, Lidegaard O, et al. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ* 2018;362:k3609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30257920>.

18. Gaitskell K, Green J, Pirie K, et al. Histological subtypes of ovarian cancer associated with parity and breastfeeding in the prospective Million Women Study. *Int J Cancer* 2018;142:281-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28929490>.

19. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:580 e581-580 e589. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28188769>.

20. Sung HK, Ma SH, Choi JY, et al. The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health* 2016;49:349-366. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27951628>.

21. McGuire V, Hartge P, Liao LM, et al. Parity and Oral Contraceptive Use in Relation to Ovarian Cancer Risk in Older Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1059-1063. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197274>.

22. Huang Z, Gao Y, Wen W, et al. Contraceptive methods and ovarian cancer risk among Chinese women: A report from the Shanghai Women's Health Study. *Int J Cancer* 2015;137:607-614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556333>.

23. Gay GM, Lim JS, Chay WY, et al. Reproductive factors, adiposity, breastfeeding and their associations with ovarian cancer in an Asian cohort. *Cancer Causes Control* 2015;26:1561-1573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26342607>.

24. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104:96-113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26172878>.

25. Li DP, Du C, Zhang ZM, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4829-4837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998548>.

26. Feng LP, Chen HL, Shen MY. Breastfeeding and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *J Midwifery Womens Health* 2014;59:428-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066743>.

27. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602689>.

28. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, et al. Hormone therapy and different ovarian cancers: a national cohort study. *Am J Epidemiol* 2012;175:1234-1242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517811>.

29. Lin HW, Tu YY, Lin SY, et al. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet Oncol* 2011;12:900-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835693>.

30. Lokkegaard ECL, Mørch LS. Tibolone and risk of gynecological hormone sensitive cancer. *Int J Cancer* 2018;142:2435-2440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29349823>.

31. Stewart LM, Spillsbury K, Jordan S, et al. Risk of high-grade serous ovarian cancer associated with pelvic inflammatory disease, parity and breast cancer. *Cancer Epidemiol* 2018;55:110-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29935395>.

32. Del Pup L, Peccatori FA, Levi-Setti PE, et al. Risk of cancer after assisted reproduction: a review of the available evidences and guidance



to fertility counselors. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018;22:8042-8059. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536354>.

33. Rasmussen CB, Kjaer SK, Albieri V, et al. Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumors: A Pooled Analysis of 13 Case-Control Studies. Am J Epidemiol 2017;185:8-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27941069>.

34. Rasmussen CB, Jensen A, Albieri V, et al. Is Pelvic Inflammatory Disease a Risk Factor for Ovarian Cancer? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017;26:104-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27672055>.

35. Zhou Z, Zeng F, Yuan J, et al. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. Cancer Causes Control 2017;28:415-428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342087>.

36. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet 2015;385:1835-1842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25684585>.

37. Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995;4:447-451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7549798>.

38. Shen CC, Hu LY, Yang AC, et al. Risk of uterine, ovarian and breast cancer following pelvic inflammatory disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. BMC Cancer 2016;16:839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27809870>.

39. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. Endocr Relat Cancer 2013;20:251-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404857>.

40. Bethea TN, Palmer JR, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. A prospective study of reproductive factors and exogenous hormone use in relation to ovarian cancer risk among Black women. Cancer Causes Control 2017;28:385-391. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025764>.

41. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;5:667-669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8824371>.

42. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. Hum Reprod 2011;26:3456-3465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031719>.

43. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. Cochrane Database Syst Rev 2019;6:CD008215. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31207666>.

44. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. BMJ 2018;362:k2644. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29997145>.

45. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TA, et al. Cancer Risk in Women Treated with Fertility Drugs According to Parity Status-A Registry-based Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017;26:953-962. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28108444>.

46. Stewart LM, Holman CD, Finn JC, et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. Gynecol Oncol 2013;129:372-376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385152>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

47. Foong KW, Bolton H. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post Reprod Health* 2017;23:183-198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28720017>.
48. Huang T, Tworoger SS, Willett WC, et al. Associations of early life and adulthood adiposity with risk of epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2019;30:303-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30576422>.
49. Liu Z, Zhang TT, Zhao JJ, et al. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:1107-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491203>.
50. Dixon SC, Nagle CM, Thrift AP, et al. Adult body mass index and risk of ovarian cancer by subtype: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2016;45:884-895. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401727>.
51. Faber MT, Kjaer SK, Dehlendorff C, et al. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2013;24:989-1004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23456270>.
52. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Gaitskell K, et al. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13:946-956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863523>.
53. Gram IT, Lukanova A, Brill I, et al. Cigarette smoking and risk of histological subtypes of epithelial ovarian cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2012;130:2204-2210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678398>.
54. Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, et al. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008;112:1169-1177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18213613>.
55. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;103:1122-1129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005245>.
56. Kadry Taher M, Farhat N, Karyakina NA, et al. Critical review of the association between perineal use of talc powder and risk of ovarian cancer. *Reprod Toxicol* 2019;90:88-101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31472245>.
57. Gabriel IM, Vitonis AF, Welch WR, et al. Douching, Talc Use, and Risk for Ovarian Cancer and Conditions Related to Genital Tract Inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:1835-1844. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31455671>.
58. Penninkilampi R, Eslick GD. Perineal Talc Use and Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiology* 2018;29:41-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28863045>.
59. Berge W, Mundt K, Luu H, Boffetta P. Genital use of talc and risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2018;27:248-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28079603>.
60. Gonzalez NL, O'Brien KM, D'Aloisio AA, et al. Douching, Talc Use, and Risk of Ovarian Cancer. *Epidemiology* 2016;27:797-802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27327020>.
61. Cramer DW, Vitonis AF, Terry KL, et al. The Association Between Talc Use and Ovarian Cancer: A Retrospective Case-Control Study in Two US States. *Epidemiology* 2016;27:334-346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26689397>.
62. Houghton SC, Reeves KW, Hankinson SE, et al. Perineal powder use and risk of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25214560>.
63. Terry KL, Karageorgi S, Shvetsov YB, et al. Genital powder use and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 8,525 cases and 9,859



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

controls. Cancer Prev Res (Phila) 2013;6:811-821. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23761272>.

64. Crawford L, Reeves KW, Luisi N, et al. Perineal powder use and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. Cancer Causes Control 2012;23:1673-1680. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875750>.

65. Merritt MA, Green AC, Nagle CM, et al. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer. Int J Cancer 2008;122:170-176. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17721999>.

66. Chen Y, Wu PC, Lang JH, et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Beijing, China. Int J Epidemiol 1992;21:23-29. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1544753>.

67. Jervis S, Song H, Lee A, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. J Med Genet 2014;51:108-113. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24277755>.

68. Poole EM, Merritt MA, Jordan SJ, et al. Hormonal and reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer by tumor aggressiveness. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22:429-437. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307531>.

69. Soegaard M, Frederiksen K, Jensen A, et al. Risk of ovarian cancer in women with first-degree relatives with cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88:449-456. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19266357>.

70. Moghadas S, Meeks HD, Vreeswijk MP, et al. The BRCA1 c.5096G>A p.Arg1699Gln (R1699Q) intermediate risk variant: breast and ovarian cancer risk estimation and recommendations for clinical management from the ENIGMA consortium. J Med Genet 2018;55:15-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28490613>.

71. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, et al. Age-specific ovarian cancer risks among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Gynecol Oncol 2018;150:85-91. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29793803>.

72. Girardi F, Barnes DR, Barrowdale D, et al. Risks of breast or ovarian cancer in BRCA1 or BRCA2 predictive test negatives: findings from the EMBRACE study. Genet Med 2018;20:1575-1582. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29565421>.

73. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. Gynecol Oncol 2017;147:375-380. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28888541>.

74. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, et al. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. JCO Precision Oncology 2017;1:1-12. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.16.00066>.

75. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, et al. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. J Natl Cancer Inst 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376175>.

76. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA 2017;317:2402-2416. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632866>.

77. Brohet RM, Velthuisen ME, Hogervorst FB, et al. Breast and ovarian cancer risks in a large series of clinically ascertained families with a high proportion of BRCA1 and BRCA2 Dutch founder mutations. J Med Genet 2014;51:98-107. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285858>.

78. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, et al. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

predispositions. Gynecol Oncol 2015;136:3-7. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25238946>.

79. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. JAMA 2015;313:1347-1361. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25849179>.

80. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. Clin Cancer Res 2008;14:2861-2869. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451254>.

81. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. Br J Cancer 2008;98:1457-1466. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349832>.

82. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007;25:1329-1333. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416853>.

83. Ryan NAJ, Morris J, Green K, et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. JAMA Oncol 2017;3:1702-1706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28772289>.

84. Ryan NAJ, Evans DG, Green K, Crosbie EJ. Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome-associated ovarian cancer. Gynecol Oncol 2017;144:491-495. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28065618>.

85. Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HF, et al. Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. Eur J Cancer 2016;55:65-73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26773421>.

86. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch

syndrome. JAMA 2011;305:2304-2310. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642682>.

87. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. Int J Cancer 2008;123:444-449. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398828>.

88. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999;81:214-218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10188721>.

89. Suszynska M, Klonowska K, Jasinska AJ, Kozlowski P. Large-scale meta-analysis of mutations identified in panels of breast/ovarian cancer-related genes - Providing evidence of cancer predisposition genes. Gynecol Oncol 2019;153:452-462. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30733081>.

90. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppala TT, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. Genet Med 2020;22:15-25. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31337882>.

91. Karimi M, von Salome J, Aravidis C, et al. A retrospective study of extracolonic, non-endometrial cancer in Swedish Lynch syndrome families. Hered Cancer Clin Pract 2018;16:16. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30386444>.

92. Lu HM, Li S, Black MH, et al. Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. JAMA Oncol 2019;5:51-57. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30128536>.

93. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315354>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

94. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:1104-1107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21964575>.

95. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol* 2016;2:482-490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720728>.

96. Castera L, Harter V, Muller E, et al. Landscape of pathogenic variations in a panel of 34 genes and cancer risk estimation from 5131 HBOC families. *Genet Med* 2018;20:1677-1686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29988077>.

97. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:879-882. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822267>.

98. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2012;44:475-476; author reply 476. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22538716>.

99. Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol* 2015;33:2901-2907. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261251>.

100. Thompson ER, Rowley SM, Sawyer S, et al. Analysis of RAD51D in ovarian cancer patients and families with a history of ovarian or breast cancer. *PLoS One* 2013;8:e54772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23372765>.

101. Arvai KJ, Roberts ME, Torene RI, et al. Age-adjusted association of homologous recombination genes with ovarian cancer using clinical exomes as controls. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;17:19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31341520>.

102. Yang X, Leslie G, Doroszk A, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524

Families. *J Clin Oncol* 2020;38:674-685. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31841383>.

103. Velazquez C, Esteban-Cardenosa EM, Lastra E, et al. A PALB2 truncating mutation: Implication in cancer prevention and therapy of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Breast* 2019;43:91-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521987>.

104. Song H, Dicks EM, Tyrer J, et al. Population-based targeted sequencing of 54 candidate genes identifies PALB2 as a susceptibility gene for high-grade serous ovarian cancer. *J Med Genet* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32546565>.

105. da Costa ESCS, Cury NM, Brotto DB, et al. Germline variants in DNA repair genes associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome: analysis of a 21 gene panel in the Brazilian population. *BMC Med Genomics* 2020;13:21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32039725>.

106. Kurian AW, Ward KC, Howlander N, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2019;37:1305-1315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964716>.

107. Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, et al. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2016;61:137-145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209246>.

108. Song H, Cicek MS, Dicks E, et al. The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population. *Hum Mol Genet* 2014;23:4703-4709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24728189>.

109. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2654-2663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711857>.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

110. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:353-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324516>.

111. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1694-1706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148771>.

112. Koczkowska M, Krawczynska N, Stukan M, et al. Spectrum and Prevalence of Pathogenic Variants in Ovarian Cancer Susceptibility Genes in a Group of 333 Patients. *Cancers (Basel)* 2018;10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30441849>.

113. Harter P, Hauke J, Heitz F, et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One* 2017;12:e0186043. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053726>.

114. Plaskocinska I, Shipman H, Drummond J, et al. New paradigms for BRCA1/BRCA2 testing in women with ovarian cancer: results of the Genetic Testing in Epithelial Ovarian Cancer (GTEOC) study. *J Med Genet* 2016;53:655-661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208206>.

115. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD012464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30141832>.

116. Xiao YL, Wang K, Liu Q, et al. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Breast Cancer* 2019;19:e48-e65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470623>.

117. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens*

Health 2014;14:150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494812>.

118. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, et al. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer* 2013;49:132-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921157>.

119. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141781>.

120. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. *J Clin Oncol* 2014;32:3275-3283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199754>.

121. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32:1547-1553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567435>.

122. Manchanda R, Abdelraheim A, Johnson M, et al. Outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA carriers and women of unknown mutation status. *BJOG* 2011;118:814-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21392246>.

123. Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:846-851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670699>.

124. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:195-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20180014>.



125. Lamb JD, Garcia RL, Goff BA, et al. Predictors of occult neoplasia in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1702-1709. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16731090>.

126. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008;26:1331-1337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268356>.

127. Harmsen MG, Piek JMJ, Bulten J, et al. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer* 2018;124:952-959. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29315498>.

128. Mingels MJ, van Ham MA, de Kievit IM, et al. Mullerian precursor lesions in serous ovarian cancer patients: using the SEE-Fim and SEE-End protocol. *Mod Pathol* 2014;27:1002-1013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309326>.

129. Stanciu PI, Ind TEJ, Barton DPJ, et al. Development of Peritoneal Carcinoma in women diagnosed with Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC) following Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO). *J Ovarian Res* 2019;12:50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31128592>.

130. Blok F, Dasgupta S, Dinjens WNM, et al. Retrospective study of a 16year cohort of BRCA1 and BRCA2 carriers presenting for RRSO: Prevalence of invasive and in-situ carcinoma, with follow-up. *Gynecol Oncol* 2019;153:326-334. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30894273>.

131. Van der Hoeven NMA, Van Wijk K, Bonfrer SE, et al. Outcome and Prognostic Impact of Surgical Staging in Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma: A Cohort Study and Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30:463-471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691126>.

132. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nat Commun* 2017;8:1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061967>.

133. Kar T, Kar A, Dhal I, et al. Serous Tubal Carcinogenesis: The Recent Concept of Origin of Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube High-Grade Serous Carcinoma. *J Obstet Gynaecol India* 2017;67:432-441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29162958>.

134. Zakhour M, Danovitch Y, Lester J, et al. Occult and subsequent cancer incidence following risk-reducing surgery in BRCA mutation carriers. *Gynecol Oncol* 2016;143:231-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27623252>.

135. Mittal N, Srinivasan R, Gupta N, et al. Secretory cell outgrowths, p53 signatures, and serous tubal intraepithelial carcinoma in the fallopian tubes of patients with sporadic pelvic serous carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol* 2016;59:481-488. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27721278>.

136. Malmberg K, Klynning C, Floter-Radestad A, Carlson JW. Serous tubal intraepithelial carcinoma, chronic fallopian tube injury, and serous carcinoma development. *Virchows Arch* 2016;468:707-713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27003156>.

137. Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, et al. Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC): A comprehensive review. *Gynecol Oncol* 2015;139:568-572. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407480>.

138. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM. Ovarian cancer is an imported disease: fact or fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep* 2012;1:1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22506137>.

139. Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research, Board on Health Care Services, Institute of Medicine, et al. *Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

140. National Institutes of Health. A Study to Compare Two Surgical Procedures in Women With BRCA1 Mutations to Assess Reduced Risk of Ovarian Cancer. Available at:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04251052>. Accessed Dec 10, 2020.

141. Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017;213:123-139. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457647>.

142. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 Suppl 6:vi24-32. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24078660>.

143. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ovarian Cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer. Vol. Clinical guideline [CG122]. Cardiff, Wales: National Collaborating Centre for Cancer; 2011.

144. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. Cancer 2007;109:221-227. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17154394>.

145. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. Cancer 2008;113:484-489. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615684>.

146. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. Gynecol Oncol 2010;119:7-17. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692025>.

147. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2011;117:742-746. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343791>.

148. Ore RM, Baldwin L, Woolum D, et al. Symptoms Relevant to Surveillance for Ovarian Cancer. Diagnostics (Basel) 2017;7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28335512>.

149. Lim AW, Mesher D, Gentry-Maharaj A, et al. Predictive value of symptoms for ovarian cancer: comparison of symptoms reported by questionnaire, interview, and general practitioner notes. J Natl Cancer Inst 2012;104:114-124. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247022>.

150. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2010;102:222-229. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110551>.

151. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. N Engl J Med 2009;361:170-177. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587342>.

152. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. Lancet Oncol 2012;13:285-291. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257524>.

153. Goff BA, Agnew K, Neradilek MB, et al. Combining a symptom index, CA125 and HE4 (triple screen) to detect ovarian cancer in women with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2017;147:291-295. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28860006>.

154. Urban RR, Smith A, Agnew K, et al. Evaluation of a Validated Biomarker Test in Combination With a Symptom Index to Predict Ovarian Malignancy. Int J Gynecol Cancer 2017;27:233-238. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870706>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

155. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA 2011;305:2295-2303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642681>.

156. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up. Gynecol Oncol 2016;143:270-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27615399>.

157. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. Committee Opinion No. 716: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. Obstet Gynecol 2017;130:e146-e149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832487>.

158. Expert Panel on Women's Imaging, Pandharipande PV, Lowry KP, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Ovarian Cancer Screening. J Am Coll Radiol 2017;14:S490-S499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29101987>.

159. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2018;319:595-606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29450530>.

160. Committee Opinion No. 716 Summary: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. Obstet Gynecol 2017;130:664-665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28832478>.

161. Rimel BJ, Burke WM, Higgins RV, et al. Improving quality and decreasing cost in gynecologic oncology care. Society of Gynecologic Oncology recommendations for clinical practice. Gynecol Oncol 2015;137:280-284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735256>.

162. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American

cancer society guidelines and current issues in cancer screening. CA Cancer J Clin 2015;65:30-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25581023>.

163. Moyer VA, Force USPST. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med 2012;157:900-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964825>.

164. Brown DL, Andreotti RF, Lee SI, et al. ACR appropriateness criteria(c) ovarian cancer screening. Ultrasound Q 2010;26:219-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084936>.

165. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:945-956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707054>.

166. Pinsky PF, Zhu C, Skates SJ, et al. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. Int J Cancer 2013;132:2127-2133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065684>.

167. Marchetti C, De Felice F, Perniola G, et al. Screening program in ovarian cancer: A logical step in clinical management? A meta-analysis. Curr Probl Cancer 2018;42:235-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433824>.

168. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1207-1210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10217079>.

169. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol 2009;10:327-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282241>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

170. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2009;113:775-782. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305319>.

171. Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, et al. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA125 in ovarian cancer screening. *BJOG* 2014;121 Suppl 7:35-39. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488086>.

172. Lu KH, Skates S, Bevers TB, et al. A prospective U.S. ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 5003. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/5003.

173. Barrett J, Jenkins V, Farewell V, et al. Psychological morbidity associated with ovarian cancer screening: results from more than 23,000 women in the randomised trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). *BJOG* 2014;121:1071-1079. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24865441>.

174. Jenkins V, Fallowfield L, Langridge C, et al. Psychosocial Factors Associated With Withdrawal From the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening After 1 Episode of Repeat Screening. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1519-1525. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222482>.

175. Andersen MR, Drescher CW, Zheng Y, et al. Changes in cancer worry associated with participation in ovarian cancer screening. *Psychooncology* 2007;16:814-820. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17225260>.

176. Blyuss O, Burnell M, Ryan A, et al. Comparison of Longitudinal CA125 Algorithms as a First-Line Screen for Ovarian Cancer in the General Population. *Clin Cancer Res* 2018;24:4726-4733. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30084833>.

177. Sharma A, Burnell M, Gentry-Maharaj A, et al. Quality assurance and its impact on ovarian visualization rates in the multicenter United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:228-235. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095052>.

178. Menon U, Ryan A, Kalsi J, et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol* 2015;2062-2071. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964255>.

179. Stott W, Gentry-Maharaj A, Ryan A, et al. Audit of transvaginal sonography of normal postmenopausal ovaries by sonographers from the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *F1000Res* 2018;7:1241. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345030>.

180. Sharma A, Apostolidou S, Burnell M, et al. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:338-344. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911637>.

181. Fortner RT, Schock H, Le Cornet C, et al. Ovarian cancer early detection by circulating CA125 in the context of anti-CA125 autoantibody levels: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2018;142:1355-1360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159934>.

182. Anderson GL, McIntosh M, Wu L, et al. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:26-38. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042715>.

183. Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign



and malignant adnexal masses. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;34:345-354. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585547>.

184. Urban RR, Pappas TC, Bullock RG, et al. Combined symptom index and second-generation multivariate biomarker test for prediction of ovarian cancer in patients with an adnexal mass. Gynecol Oncol 2018;150:318-323. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29929922>.

185. Teh BH, Yong SL, Sim WW, et al. Evaluation in the predictive value of serum human epididymal protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA 125) and a combination of both in detecting ovarian malignancy. Horm Mol Biol Clin Investig 2018;35. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30063463>.

186. Shimada K, Matsumoto K, Mimura T, et al. Ultrasound-based logistic regression model LR2 versus magnetic resonance imaging for discriminating between benign and malignant adnexal masses: a prospective study. Int J Clin Oncol 2018;23:514-521. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236181>.

187. Salim E, Zubairi AM, Danish SH, Ali U. Diagnostic Accuracy of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) in Post-Menopausal Patients with Ovarian Mass. J Coll Physicians Surg Pak 2018;28:440-444. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848419>.

188. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. Am J Obstet Gynecol 2016;214:424-437. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26800772>.

189. Akinwunmi BO, Babic A, Vitonis AF, et al. Chronic Medical Conditions and CA125 Levels among Women without Ovarian Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2018;27:1483-1490. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237250>.

190. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. Clin Cancer Res 2017;23:3628-3637. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28143870>.

191. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. J Clin Oncol 2017;35:1411-1420. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240969>.

192. Lai T, Kessel B, Ahn HJ, Terada KY. Ovarian cancer screening in menopausal females with a family history of breast or ovarian cancer. J Gynecol Oncol 2016;27:e41. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102249>.

193. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. J Clin Oncol 2013;31:49-57. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213100>.

194. Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. Br J Cancer 2007;96:1335-1342. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426707>.

195. Skates SJ, Mai P, Horick NK, et al. Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:1401-1408. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893500>.

196. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. Gynecol Oncol 2010;116:378-383. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945742>.

197. Zhang R, Pu W, Zhang S, et al. Clinical value of ALU concentration and integrity index for the early diagnosis of ovarian cancer: A retrospective cohort trial. PLoS One 2018;13:e0191756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29401471>.

198. Wilson AL, Moffitt LR, Duffield N, et al. Autoantibodies against HSF1 and CCDC155 as Biomarkers of Early-Stage, High-Grade Serous Ovarian Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2018;27:183-192. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29141850>.

199. Kobayashi M, Sawada K, Nakamura K, et al. Exosomal miR-1290 is a potential biomarker of high-grade serous ovarian carcinoma and can discriminate patients from those with malignancies of other histological types. J Ovarian Res 2018;11:81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219071>.

200. Chen F, Shen J, Wang J, et al. Clinical analysis of four serum tumor markers in 458 patients with ovarian tumors: diagnostic value of the combined use of HE4, CA125, CA19-9, and CEA in ovarian tumors. Cancer Manag Res 2018;10:1313-1318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29861641>.

201. Russell MR, Graham C, D'Amato A, et al. A combined biomarker panel shows improved sensitivity for the early detection of ovarian cancer allowing the identification of the most aggressive type II tumours. Br J Cancer 2017;117:666-674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28664912>.

202. Widschwendter M, Zikan M, Wahl B, et al. The potential of circulating tumor DNA methylation analysis for the early detection and management of ovarian cancer. Genome Med 2017;9:116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268796>.

203. Gschwantler-Kaulich D, Weingartshofer S, Rappaport-Furhauser C, et al. Diagnostic markers for the detection of ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. PLoS One 2017;12:e0189641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29244844>.

204. Fortner RT, Damms-Machado A, Kaaks R. Systematic review: Tumor-associated antigen autoantibodies and ovarian cancer early detection. Gynecol Oncol 2017;147:465-480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28800944>.

205. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? Clin Chem Lab Med 2011;49:521-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288178>.

206. Molina R, Escudero JM, Auge JM, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. Tumour Biol 2011;32:1087-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21863264>.

207. Jacob F, Meier M, Caduff R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. Gynecol Oncol 2011;121:487-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420727>.

208. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. J Clin Oncol 2010;28:2159-2166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368574>.

209. Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. Clin Cancer Res 2008;14:1065-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258665>.

210. Cramer DW, Bast RC, Jr., Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:365-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372036>.

211. Mai PL, Wentzensen N, Greene MH. Challenges related to developing serum-based biomarkers for early ovarian cancer detection. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:303-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21372029>.



212. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2011;117:1289-1297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606739>.

213. Bristow RE, Smith A, Zhang Z, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol* 2013;128:252-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23178277>.

214. Longoria TC, Ueland FR, Zhang Z, et al. Clinical performance of a multivariate index assay for detecting early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:78 e71-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055582>.

215. Bristow RE, Hodeib M, Smith A, et al. Impact of a multivariate index assay on referral patterns for surgical management of an adnexal mass. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:581 e581-588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942039>.

216. Goodrich ST, Bristow RE, Santoso JT, et al. The effect of ovarian imaging on the clinical interpretation of a multivariate index assay. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:65 e61-65 e11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24530816>.

217. FDA 510(k) K081754: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (OVA1 Test); 2009. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K081754.pdf.

218. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Anton-Culver H. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol* 2013;121:1226-1234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812456>.

219. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 2005;99:447-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126262>.

220. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:172-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16449677>.

221. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GFIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 8:viii7-viii12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239238>.

222. Visvanathan K, Shaw P, May BJ, et al. Fallopian tube lesions in women at high risk for ovarian cancer: A multicenter study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30232083>.

223. Yates MS, Meyer LA, Deavers MT, et al. Microscopic and early-stage ovarian cancers in BRCA1/2 mutation carriers: building a model for early BRCA-associated tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:463-470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278312>.

224. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;25:3985-3990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761984>.

225. Finch A, Shaw P, Rosen B, et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2006;100:58-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137750>.

226. Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. *Br J Cancer* 2004;90:1492-1497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15083174>.

227. Salazar H, Godwin AK, Daly MB, et al. Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a cancer-prone phenotype in



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

prophylactic oophorectomies. J Natl Cancer Inst 1996;88:1810-1820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8961970>.

228. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006;30:230-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434898>.

229. Laokulrath N, Warnnissorn M, Chuangsuwanich T, Hanamornroongruang S. Sectioning and extensively examining the fimbriated end (SEE-FIM) of the fallopian tube in routine practices, is it worth the effort? J Obstet Gynaecol Res 2019;45:665-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30506766>.

230. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.1.1.0: College of American Pathologists; 2020. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-femalereproductive-ovaryfallopian-20-1110.pdf>.

231. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.1.0.0: College of American Pathologists; 2018. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-femalereproductive-ovary-fallopian-18protocol-1100.pdf>.

232. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, Fallopian tube, or peritoneum. Version 1.0.0.0: College of American Pathologists; 2017. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-ovary-fallopian-tube-peritoneum-2017-v1000.pdf>.

233. Bhyan SB, Wee Y, Liu Y, et al. Integrative analysis of common genes and driver mutations implicated in hormone stimulation for four cancers in women. PeerJ 2019;7:e6872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31205821>.

234. Zheng G, Yu H, Kanerva A, et al. Familial Ovarian Cancer Clusters with Other Cancers. Sci Rep 2018;8:11561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30069056>.

235. Lavie O, Ben-Arie A, Segev Y, et al. BRCA germline mutations in women with uterine serous carcinoma--still a debate. Int J Gynecol Cancer 2010;20:1531-1534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119368>.

236. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, et al. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. Eur J Surg Oncol 2006;32:1097-1100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16650962>.

237. Lavie O, Hornreich G, Ben-Arie A, et al. BRCA germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. Gynecol Oncol 2004;92:521-524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766242>.

238. Kim H, Choi DH, Park W, et al. The association between non-breast and ovary cancers and BRCA mutation in first- and second-degree relatives of high-risk breast cancer patients: a large-scale study of Koreans. Hered Cancer Clin Pract 2019;17:1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30622657>.

239. de Jonge MM, Mooyaart AL, Vreeswijk MP, et al. Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome: A meta-analysis and case report. Eur J Cancer 2017;72:215-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049106>.

240. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. Gynecol Oncol 2013;130:127-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562522>.

241. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002;94:1358-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12237281>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

242. Duffy DL, Antill YC, Stewart CJ, et al. Report of Endometrial Cancer in Australian BRCA1 and BRCA2 mutation-positive Families. *Twin Res Hum Genet* 2011;14:111-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425892>.

243. Lee YC, Milne RL, Lheureux S, et al. Risk of uterine cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur J Cancer* 2017;84:114-120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28802188>.

244. Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2001;80:395-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11263938>.

245. Streff H, Profato J, Ye Y, et al. Cancer Incidence in First- and Second-Degree Relatives of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Oncologist* 2016;21:869-874. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306910>.

246. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;104:7-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962648>.

247. Laitman Y, Michaelson-Cohen R, Levi E, et al. Uterine cancer in Jewish Israeli BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer* 2019;125:698-703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30489631>.

248. Saule C, Mouret-Fourme E, Briault A, et al. Risk of Serous Endometrial Carcinoma in Women With Pathogenic BRCA1/2 Variant After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *J Natl Cancer Inst* 2018;110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28954295>.

249. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol* 2016;2:1434-1440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27367496>.

250. Reitsma W, Mourits MJ, de Bock GH, Hollema H. Endometrium is not the primary site of origin of pelvic high-grade serous carcinoma in

BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Mod Pathol* 2013;26:572-578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23080033>.

251. Niskakoski A, Pasanen A, Porkka N, et al. Converging endometrial and ovarian tumorigenesis in Lynch syndrome: Shared origin of synchronous carcinomas. *Gynecol Oncol* 2018;150:92-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29716739>.

252. Rossi L, Le Frere-Belda MA, Laurent-Puig P, et al. Clinicopathologic Characteristics of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome: A French Multicenter Study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:953-960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28525912>.

253. Rambau PF, Duggan MA, Ghatage P, et al. Significant frequency of MSH2/MSH6 abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific Lynch syndrome screening in ovarian carcinomas. *Histopathology* 2016;69:288-297. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799366>.

254. Kast K, Dobberschutz C, Sadowski CE, et al. Prevalence of Lynch syndrome in unselected patients with endometrial or ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:1299-1303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27535758>.

255. Walsh CS, Blum A, Walts A, et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol* 2010;116:516-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034658>.

256. Troisi R, Bjorge T, Gissler M, et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med* 2018;283:430-445. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29476569>.

257. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer--a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:105-123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23255514>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

258. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2013;1-514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423062>.

259. Harvey LFB, Abramson VG, Alvarez J, et al. Surgical Findings and Outcomes in Premenopausal Breast Cancer Patients Undergoing Oophorectomy: A Multicenter Review From the Society of Gynecologic Surgeons Fellows Pelvic Research Network. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25:111-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28821472>.

260. Nair N, Schwartz M, Guzzardi L, et al. Hysterectomy at the time of risk-reducing surgery in BRCA carriers. *Gynecol Oncol Rep* 2018;26:71-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30364812>.

261. Bogani G, Tagliabue E, Signorelli M, et al. Assessing the Risk of Occult Cancer and 30-day Morbidity in Women Undergoing Risk-reducing Surgery: A Prospective Experience. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:837-842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479170>.

262. Kucera E, Holub Z, Svobodova G. Laparoscopic oophorectomy either with or without hysterectomy for early breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:294-296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713096>.

263. Chen LM, Yang KY, Little SE, et al. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007;110:18-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601891>.

264. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421367>.

265. Obermair A, Youlden DR, Baade PD, Janda M. The impact of risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy on survival

in patients with a history of breast cancer--a population-based data linkage study. *Int J Cancer* 2014;134:2211-2222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127248>.

266. Manchanda R, Menon U. Setting the Threshold for Surgical Prevention in Women at Increased Risk of Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:34-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29252925>.

267. Long Roche KC, Abu-Rustum NR, Nourmoussavi M, Zivanovic O. Risk-reducing salpingectomy: Let us be opportunistic. *Cancer* 2017;123:1714-1720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28334425>.

268. Gan C, Chenoy R, Chandrasekaran D, et al. Persistence of fimbrial tissue on the ovarian surface after salpingectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:425 e421-425 e416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28610900>.

269. Tschernichovsky R, Goodman A. Risk-Reducing Strategies for Ovarian Cancer in BRCA Mutation Carriers: A Balancing Act. *Oncologist* 2017;22:450-459. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314837>.

270. Ayres C, Ratnayake G, McNally O, Quinn M. Challenging Salpingectomy as a Risk-Reducing Measure for Ovarian Cancer: Histopathological Analysis of the Tubo-Ovarian Interface in Women Undergoing Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:703-707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399030>.

271. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 620: Salpingectomy for ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol* 2015;125:279-281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560145>.

272. Oliver Perez MR, Magrina J, Garcia AT, Jimenez Lopez JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingo-oophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. *Surg*



Oncol 2015;24:335-344. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690823>.

273. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. J Natl Cancer Inst 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628372>.

274. Gaitskell K, Green J, Pirie K, et al. Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: Substantial variation by histological type. Int J Cancer 2016;138:1076-1084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378908>.

275. Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. N Engl J Med 2016;374:454-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840135>.

276. Polcher M, Hauptmann S, Fotopoulou C, et al. Opportunistic salpingectomies for the prevention of a high-grade serous carcinoma: a statement by the Kommission Ovar of the AGO. Arch Gynecol Obstet 2015;292:231-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914073>.

277. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. Obstet Gynecol 2013;121:709-716. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635669>.

278. Kenkhuis MJ, de Bock GH, Elferink PO, et al. Short-term surgical outcome and safety of risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. Maturitas 2010;66:310-314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409655>.

279. Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, et al. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;97:476-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863147>.

280. Bacha OM, Gregoire J, Grondin K, et al. Effectiveness of risk-reducing salpingo-oophorectomy in preventing ovarian cancer in a high-

risk French Canadian population. Int J Gynecol Cancer 2012;22:974-978. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22740003>.

281. Hall E, Finch A, Jacobson M, et al. Effects of bilateral salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual functioning among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Gynecol Oncol 2019;152:145-150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30414741>.

282. Vermeulen RFM, Beurden MV, Kieffer JM, et al. Hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy minimises endocrine and sexual problems: A prospective study. Eur J Cancer 2017;84:159-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28818705>.

283. Chapman JS, Powell CB, McLennan J, et al. Surveillance of survivors: follow-up after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA 1/2 mutation carriers. Gynecol Oncol 2011;122:339-343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531449>.

284. Challberg J, Ashcroft L, Lalloo F, et al. Menopausal symptoms and bone health in women undertaking risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy: significant bone health issues in those not taking HRT. Br J Cancer 2011;105:22-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654687>.

285. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. J Clin Oncol 2006;24:3576-3582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877724>.

286. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. J Clin Oncol 2005;23:6890-6898. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129845>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

287. Collins E, Strandell A, Granasen G, Idahl A. Menopausal symptoms and surgical complications after opportunistic bilateral salpingectomy, a register-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:85 e81-85 e10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30321526>.

288. Chan JL, Senapati S, Johnson LNC, et al. Risk factors for sexual dysfunction in BRCA mutation carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Menopause* 2019;26:132-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020253>.

289. Arts-de Jong M, DeJong CAJ, Hermens RP, et al. High demoralization in a minority of oophorectomized BRCA1/2 mutation carriers influences quality of life. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2018;39:96-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28279121>.

290. Tucker PE, Saunders C, Bulsara MK, et al. Sexuality and quality of life in women with a prior diagnosis of breast cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Breast* 2016;30:26-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27592287>.

291. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, et al. Prevalence of sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2016;140:95-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26545955>.

292. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, et al. The effects of pre-operative menopausal status and hormone replacement therapy (HRT) on sexuality and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Maturitas* 2016;85:42-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26857878>.

293. Johansen N, Liavaag AH, Tanbo TG, et al. Sexual activity and functioning after risk-reducing salpingo-oophorectomy: Impact of hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol* 2016;140:101-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597462>.

294. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in

women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2011;121:163-168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21216453>.

295. Robson M, Hensley M, Barakat R, et al. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2003;89:281-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713992>.

296. Nathorst-Boos J, von Schoultz B, Carlstrom K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy--effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993;14:283-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8142982>.

297. Heiniger L, Butow PN, Coll J, et al. Long-term outcomes of risk-reducing surgery in unaffected women at increased familial risk of breast and/or ovarian cancer. *Fam Cancer* 2015;14:105-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283514>.

298. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:111-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30447915>.

299. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol* 2018;4:1059-1065. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29710224>.

300. Birrer N, Chinchilla C, Del Carmen M, Dizon DS. Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women With a BRCA Mutation?: A Systematic Review of the Contemporary Literature. *Am J Clin Oncol* 2018;41:313-315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26840041>.

301. Vermeulen RFM, Beurden MV, Korse CM, Kenter GG. Impact of risk-reducing salpingo-oophorectomy in premenopausal women.



Climacteric 2017;20:212-221. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28509627>.

302. Siyam T, Ross S, Campbell S, et al. The effect of hormone therapy on quality of life and breast cancer risk after risk-reducing salpingo-oophorectomy: a systematic review. BMC Womens Health 2017;17:22. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28320467>.

303. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2005;23:7804-7810. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219936>.

304. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. Menopause 2018;25:1275-1285. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30358723>.

305. Rocca WA, Gazzuola-Rocca L, Smith CY, et al. Accelerated Accumulation of Multimorbidity After Bilateral Oophorectomy: A Population-Based Cohort Study. Mayo Clin Proc 2016;91:1577-1589. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27693001>.

306. Garcia C, Lyon L, Conell C, et al. Osteoporosis risk and management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy. Gynecol Oncol 2015;138:723-726. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086567>.

307. Michelsen TM, Tonstad S, Pripp AH, et al. Coronary heart disease risk profile in women who underwent salpingo-oophorectomy to prevent hereditary breast ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20:233-239. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20169665>.

308. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. Obstet Gynecol 2009;113:1027-1037. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384117>.

309. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology 2008;70:200-209. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761549>.

310. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology 2007;69:1074-1083. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761551>.

311. Expert Panel on Women's Imaging, Atri M, Alabousi A, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Clinically Suspected Adnexal Mass, No Acute Symptoms. J Am Coll Radiol 2019;16:S77-S93. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31054761>.

312. Glanc P, Benacerraf B, Bourne T, et al. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations. J Ultrasound Med 2017;36:849-863. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266033>.

313. Sadowski EA, Rockall AG, Maturen KE, et al. Adnexal lesions: Imaging strategies for ultrasound and MR imaging. Diagn Interv Imaging 2018. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30177450>.

314. Expert Panel on Women's Imaging, Kang SK, Reinhold C, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Staging and Follow-Up of Ovarian Cancer. J Am Coll Radiol 2018;15:S198-S207. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29724422>.

315. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. Curr Oncol 2012;19:e244-257. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876153>.

316. Pereira PN, Sarian LO, Yoshida A, et al. Accuracy of the ADNEX MR scoring system based on a simplified MRI protocol for the assessment of adnexal masses. Diagn Interv Radiol 2018;24:63-71. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467113>.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

317. Forstner R, Thomassin-Naggara I, Cunha TM, et al. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. *Eur Radiol* 2017;27:2248-2257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27770228>.

318. Foti PV, Attina G, Spadola S, et al. MR imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis. *Insights Imaging* 2016;7:21-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671276>.

319. Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2014;132:661-668. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183731>.

320. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, et al. Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102:124-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423470>.

321. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28:589-595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625380>.

322. Risum S, Hogdall C, Loft A, et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer--a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105:145-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229460>.

323. Meys EM, Kaijser J, Kruitwagen RF, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;58:17-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922169>.

324. Akturk E, Dede M, Yenen MC, et al. Comparison of nine morphological scoring systems to detect ovarian malignancy. *Eur J*

Gynaecol Oncol 2015;36:304-308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189258>.

325. Abbas AM, Zahran KM, Nasr A, Kamel HS. A new scoring model for characterization of adnexal masses based on two-dimensional gray-scale and colour Doppler sonographic features. *Facts Views Vis Obgyn* 2014;6:68-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25009729>.

326. Van Holsbeke C, Van Calster B, Valentin L, et al. External validation of mathematical models to distinguish between benign and malignant adnexal tumors: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *Clin Cancer Res* 2007;13:4440-4447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671128>.

327. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res* 2012;18:815-825. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22114135>.

328. Shetty J, Saradha A, Pandey D, et al. IOTA Simple Ultrasound Rules for Triage of Adnexal Mass: Experience from South India. *J Obstet Gynaecol India* 2019;69:356-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31391744>.

329. Nunes N, Ambler G, Foo X, et al. Prospective evaluation of IOTA logistic regression models LR1 and LR2 in comparison with subjective pattern recognition for diagnosis of ovarian cancer in an outpatient setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:829-835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28976616>.

330. Nohuz E, De Simone L, Chene G. Reliability of IOTA score and ADNEX model in the screening of ovarian malignancy in postmenopausal women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29709594>.

331. Tongsong T, Wanapirak C, Tantipalakorn C, Tinnangwattana D. Sonographic Diagnosis of Tubal Cancer with IOTA Simple Rules Plus



Pattern Recognition. Asian Pac J Cancer Prev 2017;18:3011-3015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29172273>.

332. Piovano E, Cavallero C, Fuso L, et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of different strategies to triage women with adnexal masses: a prospective study. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;50:395-403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27706929>.

333. Knafel A, Banas T, Nocun A, et al. The Prospective External Validation of International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Simple Rules in the Hands of Level I and II Examiners. Ultraschall Med 2016;37:516-523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126150>.

334. Alcazar JL, Pascual MA, Graupera B, et al. External validation of IOTA simple descriptors and simple rules for classifying adnexal masses. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48:397-402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26748432>.

335. Ruiz de Gauna B, Rodriguez D, Olartecoechea B, et al. Diagnostic performance of IOTA simple rules for adnexal masses classification: a comparison between two centers with different ovarian cancer prevalence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;191:10-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26066289>.

336. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. BMJ 2010;341:c6839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156740>.

337. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:681-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504770>.

338. Stukan M, Badocha M, Ratajczak K. Development and validation of a model that includes two ultrasound parameters and the plasma D-dimer level for predicting malignancy in adnexal masses: an

observational study. BMC Cancer 2019;19:564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31185938>.

339. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. Br J Cancer 2013;108:2448-2454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23674083>.

340. Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoorde K, et al. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. Gynecol Oncol 2013;129:377-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23360924>.

341. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;36:226-234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20455203>.

342. Ma FH, Li YA, Liu J, et al. Role of proton MR spectroscopy in the differentiation of borderline from malignant epithelial ovarian tumors: A preliminary study. J Magn Reson Imaging 2019;49:1684-1693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353967>.

343. Zhuang Y, Wang T, Zhang G. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DWI) Parameters in Benign and Malignant Ovarian Tumors with Solid and Cystic Components. J Coll Physicians Surg Pak 2019;29:105-108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30700345>.

344. Ma X, Huang X, Chen C, Ding Y. A Preliminary Report Requiring Continuation of Research to Confirm Fallopian Tube Adenocarcinoma: A Non-Experimental, Non-Randomized, Cross-Sectional Study. Med Sci Monit 2018;24:5301-5308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30059956>.

345. Yin B, Li W, Cui Y, et al. Value of diffusion-weighted imaging combined with conventional magnetic resonance imaging in the



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

diagnosis of thecomas/fibroadenomas and their differential diagnosis with malignant pelvic solid tumors. *World J Surg Oncol* 2016;14:5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26744173>.

346. Fathi Kazerooni A, Nabil M, Haghighat Khah H, et al. ADC-derived spatial features can accurately classify adnexal lesions. *J Magn Reson Imaging* 2018;47:1061-1071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28901638>.

347. Zhang H, Zhang GF, He ZY, et al. Prospective evaluation of 3T MRI findings for primary adnexal lesions and comparison with the final histological diagnosis. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:357-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934242>.

348. Malek M, Oghabian Z, Tabibian E, et al. Comparison of Qualitative (Time Intensity Curve Analysis), Semi-Quantitative, and Quantitative Multi-Phase 3T DCEMRI Parameters as Predictors of Malignancy in Adnexal. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20:1603-1611. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31244278>.

349. Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. *J Am Coll Radiol* 2013;10:822-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183551>.

350. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:311-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093590>.

351. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007;110:201-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601923>.

352. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol* 2010;116:389-394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926121>.

353. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1912-1920. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682935>.

354. Pfannenberger C, Konigsrainer I, Aschoff P, et al. (18)F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1295-1303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252950>.

355. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:227-233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14684544>.

356. Moore RG, Blackman A, Miller MC, et al. Multiple biomarker algorithms to predict epithelial ovarian cancer in women with a pelvic mass: Can additional makers improve performance? *Gynecol Oncol* 2019;154:150-155. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30992143>.

357. Oranratanaphan S, Wanishpongpan S, Termrungruanglert W, Triratanachai S. Assessment of Diagnostic Values among CA-125, RMI, HE4, and ROMA for Cancer Prediction in Women with Nonfunctional Ovarian Cysts. *Obstet Gynecol Int* 2018;2018:7821574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30402106>.

358. Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecol Oncol* 2018;151:159-165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30149898>.

359. Liest AL, Omran AS, Mikiver R, et al. RMI and ROMA are equally effective in discriminating between benign and malignant gynecologic tumors: A prospective population based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30216407>.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

360. Abdalla N, Piorkowski R, Bachanek M, et al. Does the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Provide Better Diagnostic Performance Than HE4 and CA125 in the Presurgical Differentiation of Adnexal Tumors in Polish Women? *Dis Markers* 2018;2018:5289804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29849823>.

361. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, et al. Utility of human epididymis protein 4 serum marker for the detection of adnexal malignancy: a multicentric prospective study. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:346-350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116243>.

362. Shen F, Lu S, Peng Y, et al. Performance of ROMA based on Architect CA 125 II and HE4 values in Chinese women presenting with a pelvic mass: A multicenter prospective study. *Clin Chim Acta* 2017;471:119-125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549533>.

363. Dolgun ZN, Kabaca C, Karateke A, et al. The Use of Human Epididymis 4 and Cancer Antigen 125 Tumor Markers in the Benign or Malignant Differential Diagnosis of Pelvic or Adnexal Masses. *Balkan Med J* 2017;34:156-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418343>.

364. Yildirim N, Dikmen Y, Terek MC, et al. Do preoperative serum vascular endothelial growth factor and migration-inhibitory factor predict the nature of the adnexal masses? A prospective-controlled trial. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:533-537. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758243>.

365. Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, et al. Evaluation of HE4, CA-125, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the Preoperative Assessment of Patients with Adnexal Mass. *Oman Med J* 2016;31:336-344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27602187>.

366. Zhang P, Wang C, Cheng L, et al. Comparison of HE4, CA125, and ROMA Diagnostic Accuracy: A Prospective and Multicenter Study for Chinese Women With Epithelial Ovarian Cancer. *Medicine (Baltimore)*

2015;94:e2402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26717395>.

367. Moore RG, Hawkins DM, Miller MC, et al. Combining clinical assessment and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm for the prediction of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014;135:547-551. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449569>.

368. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio AS, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2016;141:303-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26801941>.

369. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118:280-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775843>.

370. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18851871>.

371. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005;105:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625139>.

372. Abdurrahman HA, Jawad AK, Alalalf SK. Preoperative assessment of ovarian tumors using a modified multivariate index assay. *J Ovarian Res* 2018;11:41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29843758>.

373. Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW, et al. Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:82 e81-82 e11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970494>.



374. FDA 510(k) K150588: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (OVA1 Next Generation); 2016. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K150588.pdf.

375. FDA 510(k) K103358: Substantial Equivalence Determination Decision Summary for Ovarian Adnexal Mass Assessment Score Test System (ROMA); 2011. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K103358.pdf.

376. American College of Obstetricians Gynecologists' Committee on Practice Bulletins. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. Obstet Gynecol 2016;128:e210-e226. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776072>.

377. Suh DH, Chang SJ, Song T, et al. Practice guidelines for management of ovarian cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. J Gynecol Oncol 2018;29:e56. Available at:

378. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, et al. Risk scores to guide referral decisions for people with suspected ovarian cancer in secondary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2018;22:1-264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165935>.

379. Ware Miller R, Smith A, DeSimone CP, et al. Performance of the American College of Obstetricians and Gynecologists' ovarian tumor referral guidelines with a multivariate index assay. Obstet Gynecol 2011;117:1298-1306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555961>.

380. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. Br J Cancer 2011;104:863-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304524>.

381. Juretzka MM, Barakat RR, Chi DS, et al. CA125 level as a predictor of progression-free survival and overall survival in ovarian cancer

patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy. Gynecol Oncol 2007;104:176-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996584>.

382. Krivak TC, Tian C, Rose GS, et al. A Gynecologic Oncology Group Study of serum CA-125 levels in patients with stage III optimally debulked ovarian cancer treated with intraperitoneal compared to intravenous chemotherapy: an analysis of patients enrolled in GOG 172. Gynecol Oncol 2009;115:81-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596139>.

383. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, et al. The prognostic significance of the half-life of serum CA 125 in patients responding to chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:1395-1399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2620051>.

384. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, et al. The clinical correlates of serum CA125 in 169 patients with epithelial ovarian carcinoma. Br J Cancer 1989;60:634-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2803938>.

385. Karam AK, Karlan BY. Ovarian cancer: the duplicity of CA125 measurement. Nat Rev Clin Oncol 2010;7:335-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368726>.

386. Santillan A, Garg R, Zahurak ML, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. J Clin Oncol 2005;23:9338-9343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361633>.

387. Wilder JL, Pavlik E, Straughn JM, et al. Clinical implications of a rising serum CA-125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: a preliminary investigation. Gynecol Oncol 2003;89:233-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12713985>.

388. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Serum tumor marker CA 125 for monitoring ovarian cancer during follow-up. Scand J Clin Lab



Invest 2002;62:177-188. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12088336>.

389. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol 1996;7:361-364.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8805927>.

390. Bridgewater JA, Nelstrop AE, Rustin GJ, et al. Comparison of standard and CA-125 response criteria in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum or paclitaxel. J Clin Oncol 1999;17:501-508.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080591>.

391. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. J Clin Oncol 2001;19:4054-4057. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600607>.

392. Fehm T, Heller F, Kramer S, et al. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients.

Anticancer Res 2005;25:1551-1554. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16033059>.

393. Menzel C, Dobert N, Hamscho N, et al. The influence of CA 125 and CEA levels on the results of (18)F-deoxyglucose positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer.

Strahlenther Onkol 2004;180:497-501. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292970>.

394. Nishimura H, Tashiro M, Hamaguchi K, et al. Significance of the serum CA125 level in recurrent ovarian cancer. Asia Oceania J Obstet Gynaecol 1992;18:37-43. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1320853>.

395. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. Biomed Pharmacother 2004;58:24-38. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739059>.

396. Vergote I, Rustin GJ, Eisenhauer EA, et al. Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [ovarian cancer]. Gynecologic Cancer Intergroup. J Natl Cancer Inst 2000;92:1534-1535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995813>.

397. Wang Q, Wu Y, Zhang H, et al. Clinical Value of Serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA Index for Diagnosis of Ovarian Cancer and Prediction of Postoperative Recurrence. Clin Lab 2019;65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969083>.

398. Shen ZY, Shen AJ, Yang SL, Wu MF. Combination of Sonographic Morphology Score and Tumor Markers for Detecting Postoperative Recurrent Pelvic Ovarian Carcinoma: Compared With MRI Assessment. Ultrasound Q 2019;35:45-53. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30672869>.

399. Lakshmanan M, Kumar V, Chaturvedi A, et al. Role of serum HE4 as a prognostic marker in carcinoma of the ovary. Indian J Cancer 2019;56:216-221. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31389384>.

400. Furrer D, Gregoire J, Turcotte S, et al. Performance of preoperative plasma tumor markers HE4 and CA125 in predicting ovarian cancer mortality in women with epithelial ovarian cancer. PLoS One 2019;14:e0218621. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31220149>.

401. Yuan C, Li R, Yan S, Kong B. Prognostic value of HE4 in patients with ovarian cancer. Clin Chem Lab Med 2018;56:1026-1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29420303>.

402. Mi D, Zhang Y. Diagnostic and prognostic value of HE4 in female patients with primary peritoneal carcinoma. Int J Biol Markers 2018;1724600818796595. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30238835>.

403. Chudecka-Glaz A, Cymbaluk-Ploska A, Wezowska M, Menkiszak J. Could HE4 level measurements during first-line chemotherapy predict response to treatment among ovarian cancer patients? PLoS One

2018;13:e0194270. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29584739>.

404. Chen L, Yang X, Abasi X, et al. The diagnostic, prediction of postoperative recurrence and prognostic value of HE4 in epithelial ovarian cancer. J BUON 2018;23:428-432. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29745088>.

405. Cao H, You D, Lan Z, et al. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: a systematic review with meta-analysis of 90 studies. Expert Rev Mol Diagn 2018;18:371-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29569984>.

406. Vallius T, Hynninen J, Auranen A, et al. Postoperative human epididymis protein 4 predicts primary therapy outcome in advanced epithelial ovarian cancer. Tumour Biol 2017;39:1010428317691189. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28218038>.

407. Capriglione S, Luvero D, Plotti F, et al. Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature. Med Oncol 2017;34:164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28825178>.

408. Scaletta G, Plotti F, Luvero D, et al. The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review. Expert Rev Anticancer Ther 2017;17:827-839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756722>.

409. Karlsen MA, Fago-Olsen C, Hogdall E, et al. A novel index for preoperative, non-invasive prediction of macro-radical primary surgery in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer-a part of the Danish prospective pelvic mass study. Tumour Biol 2016;37:12619-12626. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27440204>.

410. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, et al. Identification of high-risk patients by human epididymis protein 4 levels during follow-up of ovarian cancer. Oncol Lett 2016;11:3967-3974. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27313725>.

411. Shen Y, Li L. Serum HE4 superior to CA125 in predicting poorer surgical outcome of epithelial ovarian cancer. Tumour Biol 2016;37:14765-14772. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27629144>.

412. Nassir M, Guan J, Luketina H, et al. The role of HE4 for prediction of recurrence in epithelial ovarian cancer patients-results from the OVCAD study. Tumour Biol 2016;37:3009-3016. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419591>.

413. Innao P, Pothisuwan M, Pengsa P. Does Human Epididymis Protein 4 (HE4) Have a Role in Prediction of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17:4483-4486. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797265>.

414. Vallius T, Hynninen J, Auranen A, et al. Serum HE4 and CA125 as predictors of response and outcome during neoadjuvant chemotherapy of advanced high-grade serous ovarian cancer. Tumour Biol 2014;35:12389-12395. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190018>.

415. Piovano E, Attamante L, Macchi C, et al. The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review. Int J Gynecol Cancer 2014;24:1359-1365. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054447>.

416. Braicu EI, Chekerov R, Richter R, et al. HE4 expression in plasma correlates with surgical outcome and overall survival in patients with first ovarian cancer relapse. Ann Surg Oncol 2014;21:955-962. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217786>.

417. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? Gynecol Oncol 2013;128:579-583. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220563>.

418. Kong SY, Han MH, Yoo HJ, et al. Serum HE4 level is an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer. Ann Surg Oncol 2012;19:1707-1712. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833668>.



419. Trudel D, Tetu B, Gregoire J, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) and ovarian cancer prognosis. *Gynecol Oncol* 2012;127:511-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22967799>.

420. Chudecka-Glaz A, Rzepka-Gorska I, Wojciechowska I. Human epididymal protein 4 (HE4) is a novel biomarker and a promising prognostic factor in ovarian cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012;33:382-390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091895>.

421. Schummer M, Drescher C, Forrest R, et al. Evaluation of ovarian cancer remission markers HE4, MMP7 and Mesothelin by comparison to the established marker CA125. *Gynecol Oncol* 2012;125:65-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155417>.

422. Plotti F, Capriglione S, Terranova C, et al. Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer? *Tumour Biol* 2012;33:2117-2123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875782>.

423. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, Jakobsen A. Prognostic impact of prechemotherapy serum levels of HER2, CA125, and HE4 in ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1040-1047. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21738039>.

424. Paek J, Lee SH, Yim GW, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:338-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683503>.

425. Ferraro S, Robbiano C, Tosca N, et al. Serum human epididymis protein 4 vs. carbohydrate antigen 125 in ovarian cancer follow-up. *Clin Biochem* 2018;60:84-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30125544>.

426. Aarenstrup Karlsen M, Hogdall C, Nedergaard L, et al. HE4 as a predictor of adjuvant chemotherapy resistance and survival in patients with epithelial ovarian cancer. *APMIS* 2016;124:1038-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859687>.

427. Kaijser J, Van Belle V, Van Gorp T, et al. Prognostic value of serum HE4 levels and risk of ovarian malignancy algorithm scores at the time of ovarian cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1173-1180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24987915>.

428. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2938-2943. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617525>.

429. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372871>.

430. Loh AH, Gee KW, Chua JH. Diagnostic accuracy of preoperative alpha-fetoprotein as an ovarian tumor marker in children and adolescents: not as good as we thought? *Pediatr Surg Int* 2013;29:709-713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23653236>.

431. Chow SN, Yang JH, Lin YH, et al. Malignant ovarian germ cell tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:151-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8735296>.

432. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4862-4866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17050871>.

433. Gregory JJ, Jr., Finlay JL. Alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin: their clinical significance as tumour markers. *Drugs* 1999;57:463-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235686>.

434. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2000;18:832-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10673525>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

435. Kawai M, Furuhashi Y, Kano T, et al. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;39:160-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1699854>.

436. Madenci AL, Vandewalle RJ, Dieffenbach BV, et al. Multicenter pre-operative assessment of pediatric ovarian malignancy. *J Pediatr Surg* 2019;54:1921-1925. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30867096>.

437. Capito C, Arnaud A, Hameury F, et al. Dysgerminoma and gonadal dysgenesis: the need for a new diagnosis tree for suspected ovarian tumours. *J Pediatr Urol* 2011;7:367-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402494>.

438. Lim FK, Chanrachakul B, Chong SM, Ratnam SS. Malignant ovarian germ cell tumours: experience in the National University Hospital of Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27:657-661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9919335>.

439. Heifetz SA, Cushing B, Giller R, et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1115-1124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9737245>.

440. de la Motte Rouge T, Pautier P, Genestie C, et al. Prognostic significance of an early decline in serum alpha-fetoprotein during chemotherapy for ovarian yolk sac tumors. *Gynecol Oncol* 2016;142:452-457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401840>.

441. Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States. *J Clin Oncol* 2015;33:195-201. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452439>.

442. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children

with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000;18:3809-3818. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078494>.

443. Frazier AL, Rumcheva P, Olson T, et al. Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:746-751. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085675>.

444. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998;16:702-706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469360>.

445. Lopes LF, Macedo CR, Aguiar Sdos S, et al. Lowered Cisplatin Dose and No Bleomycin in the Treatment of Pediatric Germ Cell Tumors: Results of the GCT-99 Protocol From the Brazilian Germ Cell Pediatric Oncology Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2016;34:603-610. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729441>.

446. Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, et al. Ascitic positive cytology and intraperitoneal metastasis in ovarian dysgerminoma. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22:89-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624900>.

447. Schwartz PE, Morris JM. Serum lactic dehydrogenase: a tumor marker for dysgerminoma. *Obstet Gynecol* 1988;72:511-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3405571>.

448. Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:465-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395845>.

449. Pashankar F, Frazier AL, Krailo M, et al. Treatment of refractory germ cell tumors in children with paclitaxel, ifosfamide, and carboplatin:



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

A report from the Children's Oncology Group AGCT0521 study. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27111. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29697191>.

450. Marina NM, Cushing B, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2137-2143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561269>.

451. Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:353-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10454682>.

452. Zhang X, Shen D, Wang Y. Detection of the DICER1 hotspot mutation alongside immunohistochemical analysis may provide a better diagnostic measure for ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Pathol Res Pract* 2018;214:1370-1375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30072170>.

453. Kitamura S, Abiko K, Matsumura N, et al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective study of 30 cases with respect to the expression of steroid synthesis enzymes. *J Gynecol Oncol* 2017;28:e31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541629>.

454. Haltia UM, Hallamaa M, Tapper J, et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Mullerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2017;144:83-89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27871721>.

455. Lim D, Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances. *Pathology* 2018;50:178-189. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29275930>.

456. Rabban JT, Zaloudek CJ. A practical approach to immunohistochemical diagnosis of ovarian germ cell tumours and sex

cord-stromal tumours. *Histopathology* 2013;62:71-88. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240671>.

457. Kondi-Pafiti A, Grapsa D, Kairi-Vassilatou E, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 21 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31:94-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20349790>.

458. Koulouris CR, Penson RT. Ovarian stromal and germ cell tumors. *Semin Oncol* 2009;36:126-136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332247>.

459. Jamieson S, Fuller PJ. Management of granulosa cell tumour of the ovary. *Curr Opin Oncol* 2008;20:560-564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106661>.

460. McCluggage WG, Young RH. Ovarian sertoli-leydig cell tumors with pseudoendometrioid tubules (pseudoendometrioid sertoli-leydig cell tumors). *Am J Surg Pathol* 2007;31:592-597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414107>.

461. McCluggage WG, Young RH. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:3-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16512597>.

462. Farkkila A, Koskela S, Bryk S, et al. The clinical utility of serum anti-Mullerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors--A comparative study with inhibin B. *Int J Cancer* 2015;137:1661-1671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25808251>.

463. Brown J, Brady WE, Schink J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord-stromal ovarian tumors: results of a phase 2 trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 2014;120:344-351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166194>.

464. Kottarathil VD, Antony MA, Nair IR, Pavithran K. Recent advances in granulosa cell tumor ovary: a review. *Indian J Surg Oncol* 2013;4:37-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24426698>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

465. Lyubimova NV, Beyshembaev AM, Kushlinskiy DN, et al. Granulosa cell tumors of the ovary and inhibin B. *Bull Exp Biol Med* 2011;150:635-638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22235403>.

466. Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007;105:365-372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306349>.

467. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637488>.

468. Burton ER, Brady M, Homesley HD, et al. A phase II study of paclitaxel for the treatment of ovarian stromal tumors: An NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2016;140:48-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26616224>.

469. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24882434>.

470. Brown J, Friedlander M, Backes FJ, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S48-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341580>.

471. Nolen BM, Lokshin AE. Protein biomarkers of ovarian cancer: the forest and the trees. *Future Oncol* 2012;8:55-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149035>.

472. Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, et al. Protein expression levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in Danish ovarian cancer patients: from the Danish 'MALOVA' ovarian cancer study. *Pathology* 2008;40:487-492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18604735>.

473. Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K, et al. Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 1996;62:67-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690294>.

474. Tholander B, Taube A, Lindgren A, et al. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase in patients with ovarian carcinoma: influence of histological type, grade of differentiation, and clinical stage of disease. *Gynecol Oncol* 1990;39:26-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227570>.

475. Tholander B, Taube A, Lindgren A, et al. Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase, in patients with ovarian carcinoma, borderline tumors, or benign adnexal masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1990;39:16-25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227569>.

476. Lenehan PM, Dembo AJ, Miceli PN, et al. Clinical correlations of carcinoembryonic antigen in post-operative patients with epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* 1986;7:389-405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3576083>.

477. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. Combined evaluation of some tumor associated antigens in the monitoring of integrated surgical and chemotherapeutic treatment of epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1986;7:200-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3465535>.

478. Buamah PK, Rake MO, Drake SR, Skillen AW. Serum CA 12-5 concentrations and CA 12-5/CEA ratios in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1990;44:97-99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2355747>.

479. Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumour Biol* 1992;13:18-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1589694>.

480. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol* 2016;143:3-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27650684>.

481. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386:249-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26002111>.

482. Onda T, Satoh T, Saito T, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer* 2016;64:22-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27323348>.

483. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818904>.

484. Casper S, van Nagell JR, Jr., Powell DF, et al. Immunohistochemical localization of tumor markers in epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:154-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6202143>.

485. Song T, Lee DH, Jung YW, et al. Elevated Preoperative CA125 or CA19-9 in Borderline Ovarian Tumors: Could It Be Suggestive of Advanced Stage or a Poor Prognosis? *Gynecol Obstet Invest* 2018;83:45-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28571024>.

486. Tanaka YO, Okada S, Satoh T, et al. Differentiation of epithelial ovarian cancer subtypes by use of imaging and clinical data: a detailed

analysis. *Cancer Imaging* 2016;16:3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26873307>.

487. Cho HY, Kyung MS. Serum CA19-9 as a predictor of malignancy in primary ovarian mucinous tumors: a matched case-control study. *Med Sci Monit* 2014;20:1334-1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073801>.

488. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2000;78:16-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10873403>.

489. Kudoh K, Kikuchi Y, Kita T, et al. Preoperative determination of several serum tumor markers in patients with primary epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:52-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9852392>.

490. Kelly PJ, Archbold P, Price JH, et al. Serum CA19.9 levels are commonly elevated in primary ovarian mucinous tumours but cannot be used to predict the histological subtype. *J Clin Pathol* 2010;63:169-173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154039>.

491. Santoribio JD, Garcia-de la Torre A, Canavate-Solano C, et al. Cancer antigens 19.9 and 125 as tumor markers in patients with mucinous ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016;37:26-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048105>.

492. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992;44:147-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312052>.

493. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. Correlation of CA125 and CA19-9 serum levels with clinical course and second-look findings in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987;28:278-283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3479380>.

494. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992;44:155-160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1544592>.

495. Uccella S, Mele MC, Quagliozzi L, et al. Assessment of preoperative nutritional status using BIA-derived phase angle (PhA) in patients with advanced ovarian cancer: Correlation with the extent of cytoreduction and complications. *Gynecol Oncol* 2018;149:263-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550182>.

496. Feng Z, Wen H, Ju X, et al. The preoperative prognostic nutritional index is a predictive and prognostic factor of high-grade serous ovarian cancer. *BMC Cancer* 2018;18:883. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30200903>.

497. Conrad LB, Awdeh H, Acosta-Torres S, et al. Pre-operative core muscle index in combination with hypoalbuminemia is associated with poor prognosis in advanced ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2018;117:1020-1028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29409111>.

498. Kumar A, Torres ML, Cliby WA, et al. Inflammatory and Nutritional Serum Markers as Predictors of Peri-operative Morbidity and Survival in Ovarian Cancer. *Anticancer Res* 2017;37:3673-3677. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28668859>.

499. Langstraat C, Cliby WA. Considerations in the surgical management of ovarian cancer in the elderly. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:12-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197271>.

500. Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, Manahan KJ. Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106:128-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466363>.

501. Alphas HH, Zahurak ML, Bristow RE, Diaz-Montes TP. Predictors of surgical outcome and survival among elderly women diagnosed with ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1048-1053. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876237>.

502. Gupta D, Lis CG, Vashi PG, Lammersfeld CA. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2010;18:373-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484479>.

503. Laky B, Janda M, Bauer J, et al. Malnutrition among gynaecological cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:642-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021596>.

504. Santoso JT, Cannada T, O'Farrel B, et al. Subjective versus objective nutritional assessment study in women with gynecological cancer: a prospective cohort trial. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:220-223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086719>.

505. Fuchs-Tarlovsky V, Alvarez-Altamirano K, Turque-Sacal D, et al. Nutritional status and body composition are already affected before oncology treatment in ovarian cancer. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22:426-430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945413>.

506. Torres ML, Hartmann LC, Cliby WA, et al. Nutritional status, CT body composition measures and survival in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:548-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523419>.

507. Yim GW, Eoh KJ, Kim SW, et al. Malnutrition Identified by the Nutritional Risk Index and Poor Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *Nutr Cancer* 2016;68:772-779. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044606>.

508. Kathiresan AS, Brookfield KF, Schuman SI, Lucci JA, 3rd. Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:445-451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803205>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

509. Rinninella E, Fagotti A, Cintoni M, et al. Skeletal muscle mass as a prognostic indicator of outcomes in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:654-663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32241875>.

510. Purcell SA, Elliott SA, Kroenke CH, et al. Impact of Body Weight and Body Composition on Ovarian Cancer Prognosis. *Curr Oncol Rep* 2016;18:8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769113>.

511. Nordhausen K, Solass W, Demtroeder C, et al. Cachexia-anorexia syndrome in patients with peritoneal metastasis: an observational study. *Pleura Peritoneum* 2016;1:57-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911608>.

512. Mardas M, Jamka M, Madry R, et al. Dietary habits changes and quality of life in patients undergoing chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Support Care Cancer* 2015;23:1015-1023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25270849>.

513. Aust S, Knogler T, Pils D, et al. Skeletal Muscle Depletion and Markers for Cancer Cachexia Are Strong Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. *PLoS One* 2015;10:e0140403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457674>.

514. Asher V, Lee J, Bali A. Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer. *Med Oncol* 2012;29:2005-2009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735143>.

515. Miao Y, Li S, Yan Q, et al. Prognostic Significance of Preoperative Prognostic Nutritional Index in Epithelial Ovarian Cancer Patients Treated with Platinum-Based Chemotherapy. *Oncol Res Treat* 2016;39:712-719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27855385>.

516. Dai Y, Liu M, Lei L, Lu S. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e21840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32957308>.

517. Santoso JT, Canada T, Latson B, et al. Prognostic nutritional index in relation to hospital stay in women with gynecologic cancer. *Obstet Gynecol* 2000;95:844-846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831978>.

518. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE, et al. Nutritional assessment: a comparison of clinical judgement and objective measurements. *N Engl J Med* 1982;306:969-972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6801515>.

519. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:779-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12122555>.

520. Hirsch S, de Obaldia N, Petermann M, et al. Subjective global assessment of nutritional status: further validation. *Nutrition* 1991;7:35-37; discussion 37-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1802183>.

521. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984;85:1001-1005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6438478>.

522. Chantragawee C, Achariyapota V. Utilization of a Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment in Detecting a Malnourished Status in Gynecologic Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:4401-4404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797251>.

523. Komura N, Mabuchi S, Yokoi E, et al. Prognostic significance of the pretreatment prognostic nutritional index in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget* 2019;10:3605-3613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31217896>.

524. Aletti GD, Garbi A, Messori P, et al. Multidisciplinary approach in the management of advanced ovarian cancer patients: A personalized approach. Results from a specialized ovarian cancer unit. *Gynecol Oncol*



2017;144:468-473. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117100>.

525. Urbano-Ruiz A, Soares JM, Jr., da Motta EV, et al. When to perform palliative surgery in the treatment of ovarian cancer: a brief review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013;34:532-534. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24601045>.

526. Schorge JO, Bradford LS, Del Carmen MG. Primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: Is it the past, present, or future? *Clin Adv Hematol Oncol* 2011;9:912-918. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252659>.

527. Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S14-19. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341574>.

528. Tewari KS, Java JJ, Eskander RN, et al. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 2016;27:114-121. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487588>.

529. Timmermans M, van der Aa MA, Lalisang RI, et al. Interval between debulking surgery and adjuvant chemotherapy is associated with overall survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2018;150:446-450. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30001834>.

530. Wilailak S, Chan KK, Chen CA, et al. Distinguishing benign from malignant pelvic mass utilizing an algorithm with HE4, menopausal status, and ultrasound findings. *J Gynecol Oncol* 2015;26:46-53.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25310857>.

531. Nohuz E, De Simone L, Chene G. Reliability of IOTA score and ADNEX model in the screening of ovarian malignancy in postmenopausal women. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019;48:103-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29709594>.

532. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014;349:g5920. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25320247>.

533. Al-Asadi JN, Al-Maliki SK, Al-Dahhhan F, et al. The accuracy of risk malignancy index in prediction of malignancy in women with adnexal mass in Basrah, Iraq. *Niger J Clin Pract* 2018;21:1254-1259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30297555>.

534. Dora SK, Dandapat AB, Pande B, Hota JP. A prospective study to evaluate the risk malignancy index and its diagnostic implication in patients with suspected ovarian mass. *J Ovarian Res* 2017;10:55.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806987>.

535. Abdulrahman GO, Jr., McKnight L, Lutchman Singh K. The risk of malignancy index (RMI) in women with adnexal masses in Wales. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53:376-381. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286794>.

536. Karlsen MA, Sandhu N, Hogdall C, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2012;127:379-383. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835718>.

537. Hakansson F, Hogdall EV, Nedergaard L, et al. Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with a pelvic mass. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:496-502. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22229703>.

538. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, et al. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:163-167.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19327881>.



539. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93:448-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10074998>.

540. Dearking AC, Aletti GD, McGree ME, et al. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol* 2007;110:841-848. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906018>.

541. Whitney CW, Spirtos N. Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2010.

542. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology)*, 10th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:1075-1099.

543. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11213094>.

544. Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. *Adv Anat Pathol* 2007;14:149-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452813>.

545. Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:281-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12604884>.

546. Kim KA, Park CM, Lee JH, et al. Benign ovarian tumors with solid and cystic components that mimic malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1259-1265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15100129>.

547. Amin M, Greene F, Edge S. *AJCC Staging Manual*, 8th edition: Springer International Publishing; 2017:1-1024.

548. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:695-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26894303>.

549. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43:420-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21716157>.

550. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.

551. Kobel M, Kalloger SE, Huntsman DG, et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:203-211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20407318>.

552. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:41-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668549>.

553. Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ, et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. *Exp Mol Pathol* 2013;95:235-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965232>.

554. Vereczkey I, Serester O, Dobos J, et al. Molecular characterization of 103 ovarian serous and mucinous tumors. *Pathol Oncol Res* 2011;17:551-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136228>.

555. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, et al. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. *J*



Obstet Gynaecol Can 2014;36:133-140. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518912>.

556. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. Arch Gynecol Obstet 2014;290:839-842. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25082067>.

557. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet 2014;124:1-5. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219974>.

558. Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. Adv Anat Pathol 2009;16:267-282. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19700937>.

559. Malpica A, Deavers MT, Tornos C, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. Am J Surg Pathol 2007;31:1168-1174. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667538>.

560. Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. Am J Surg Pathol 2004;28:496-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15087669>.

561. Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. Oncogene 2005;24:1053-1065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558012>.

562. McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Mod Pathol 2015;28:1101-1122. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089092>.

563. Jin Z, Ogata S, Tamura G, et al. Carcinosarcomas (malignant mullerian mixed tumors) of the uterus and ovary: a genetic study with special reference to histogenesis. Int J Gynecol Pathol 2003;22:368-373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501818>.

564. Kounelis S, Jones MW, Papadaki H, et al. Carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumors) of the female genital tract: comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. Hum Pathol 1998;29:82-87. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9445138>.

565. Menon S, Deodhar K, Rekhi B, et al. Clinico-pathological spectrum of primary ovarian malignant mixed mullerian tumors (OMMT) from a tertiary cancer institute: A series of 27 cases. Indian J Pathol Microbiol 2013;56:365-371. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441223>.

566. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S55-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341582>.

567. Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y, et al. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma. Nat Commun 2019;10:4965. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31672974>.

568. Pang A, Carbin M, Moreira AL, Maki RG. Carcinosarcomas and Related Cancers: Tumors Caught in the Act of Epithelial-Mesenchymal Transition. J Clin Oncol 2018;36:210-216. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29220296>.

569. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. Am J Surg Pathol 1996;20:277-285. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772780>.

570. Zhao S, Bellone S, Lopez S, et al. Mutational landscape of uterine and ovarian carcinosarcomas implicates histone genes in epithelial-



mesenchymal transition. Proc Natl Acad Sci U S A 2016;113:12238-12243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27791010>.

571. Assem H, Rambau PF, Lee S, et al. High-grade Endometrioid Carcinoma of the Ovary: A Clinicopathologic Study of 30 Cases. Am J Surg Pathol 2018;42:534-544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29309296>.

572. Madore J, Ren F, Filali-Mouhim A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. J Pathol 2010;220:392-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19967725>.

573. Yamashita Y, Nagasaka T, Naiki-Ito A, et al. Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma. Mod Pathol 2015;28:111-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721826>.

574. Bruls J, Simons M, Overbeek LI, et al. A national population-based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. Virchows Arch 2015;467:79-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894432>.

575. McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. Histopathology 2005;47:231-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115224>.

576. de Waal YR, Thomas CM, Oei AL, et al. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. Int J Gynecol Cancer 2009;19:1160-1165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823050>.

577. Strickland S, Wasserman JK, Giassi A, et al. Immunohistochemistry in the diagnosis of mucinous neoplasms involving the ovary: the added value of SATB2 and biomarker discovery through protein expression database mining. Int J Gynecol Pathol 2016;35:191-208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535987>.

578. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20:945-952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683400>.

579. Gourley C, Farley J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341587>.

580. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>.

581. Erickson BK, Martin JY, Shah MM, et al. Reasons for failure to deliver National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-adherent care in the treatment of epithelial ovarian cancer at an NCCN cancer center. Gynecol Oncol 2014;133:142-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24517876>.

582. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, et al. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. J Am Coll Surg 2015;220:940-950. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840536>.

583. van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. Eur J Cancer 2013;49:3191-3201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850170>.

584. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2020;38:3468-3493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32790492>.

585. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2017;35:96-112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034065>.

586. Hay CM, Lefkowitz C, Crowley-Matoka M, et al. Strategies for introducing outpatient specialty palliative care in gynecologic oncology. J Oncol Pract 2017;13:e712-e720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28763259>.

587. Cliby WA, Powell MA, Al-Hammadi N, et al. Ovarian cancer in the United States: contemporary patterns of care associated with improved survival. Gynecol Oncol 2015;136:11-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449311>.

588. Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS. Current surgical management of ovarian cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2012;26:93-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244664>.

589. Whitney CW, Spirtos N. Gynecologic Oncology Group surgical procedures manual. Philadelphia: Gynecologic Oncology Group; 2009.

590. Ulrich U, Paulus W, Schneider A, Keckstein J. Laparoscopic surgery for complex ovarian masses. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000;7:373-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924632>.

591. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancers. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1614-1619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15902166>.

592. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. Ann Surg Oncol 2008;15:2012-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18437497>.

593. Park JY, Bae J, Lim MC, et al. Laparoscopic and laparotomic staging in stage I epithelial ovarian cancer: a comparison of feasibility and safety. Int J Gynecol Cancer 2008;18:1202-1209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284455>.

594. Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD005344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843688>.

595. Colomer AT, Jimenez AM, Bover Barcelo MI. Laparoscopic treatment and staging of early ovarian cancer. J Minim Invasive Gynecol 2008;15:414-419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539090>.

596. Ghezzi F, Cromi A, Bergamini V, et al. Should adnexal mass size influence surgical approach? A series of 186 laparoscopically managed large adnexal masses. BJOG 2008;115:1020-1027. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18651883>.

597. Nezhat FR, DeNoble SM, Liu CS, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging and debulking of apparent advanced stage ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. JSL 2010;14:155-168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932362>.

598. Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C, et al. Surgical management of a suspicious adnexal mass: a systematic review. Gynecol Oncol 2012;126:149-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22522189>.

599. Brockbank EC, Harry V, Kolomainen D, et al. Laparoscopic staging for apparent early stage ovarian or fallopian tube cancer. First case series from a UK cancer centre and systematic literature review. Eur J Surg Oncol 2013;39:912-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721765>.

600. Park HJ, Kim DW, Yim GW, et al. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2013;209:58 e51-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23583213>.

601. Gouy S, Belghiti J, Uzan C, et al. Accuracy and reproducibility of the peritoneal cancer index in advanced ovarian cancer during laparoscopy



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

and laparotomy. Int J Gynecol Cancer 2013;23:1699-1703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100589>.

602. Fanning J, Kesterson J, Benton A, et al. Laparoscopy-assisted supracervical hysterectomy for ovarian cancer: cervical recurrence. JSLS 2014;18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392621>.

603. Favero G, Maceroux N, Pfiffer T, et al. Oncologic concerns regarding laparoscopic cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Oncology 2015;89:159-166. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25968072>.

604. Lu Q, Qu H, Liu C, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of apparent early ovarian cancer: 13-year experience. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196468>.

605. Li T, Tan J, Cohen P. A novel surgical technique for the large ovarian cystic mass - combined mini-laparotomy and laparoscopy. Eur J Gynaecol Oncol 2016;37:766-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29943917>.

606. Gueli Alletti S, Petrillo M, Vizzielli G, et al. Minimally invasive versus standard laparotomic interval debulking surgery in ovarian neoplasm: A single-institution retrospective case-control study. Gynecol Oncol 2016;143:516-520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27769526>.

607. Gueli Alletti S, Bottoni C, Fanfani F, et al. Minimally invasive interval debulking surgery in ovarian neoplasm (MISSION trial-NCT02324595): a feasibility study. Am J Obstet Gynecol 2016;214:503 e501-503 e506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26529370>.

608. Gallotta V, Ghezzi F, Vizza E, et al. Laparoscopic management of ovarian cancer patients with localized carcinomatosis and lymph node metastases: results of a retrospective multi-institutional series. J Minim Invasive Gynecol 2016;23:590-596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26872630>.

609. Tozzi R, Gubbala K, Majd HS, Campanile RG. Interval laparoscopic en-bloc resection of the pelvis (L-EnBRP) in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer: description of the technique and surgical outcomes. Gynecol Oncol 2016;142:477-483. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27450637>.

610. Bogani G, Borghi C, Ditto A, et al. Impact of surgical route in influencing the risk of lymphatic complications after ovarian cancer staging. J Minim Invasive Gynecol 2017;24:739-746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347880>.

611. Bogani G, Borghi C, Leone Roberti Maggiore U, et al. Minimally invasive surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2017;24:552-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223182>.

612. Melamed A, Keating NL, Clemmer JT, et al. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 2017;216:50 e51-50 e12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567562>.

613. Gallotta V, Cicero C, Conte C, et al. Robotic versus laparoscopic staging for early ovarian cancer: a case-matched control study. J Minim Invasive Gynecol 2017;24:293-298. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856387>.

614. Ditto A, Bogani G, Martinelli F, et al. Minimally invasive surgical staging for ovarian carcinoma: a propensity-matched comparison with traditional open surgery. J Minim Invasive Gynecol 2017;24:98-102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27702704>.

615. Radosa JC, Radosa MP, Schweitzer PA, et al. Report of the survey on current opinions and practice of German Society for Gynecologic Endoscopy (AGE) members regarding the laparoscopic treatment of ovarian malignancies. Arch Gynecol Obstet 2018;297:1255-1264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29520665>.

616. Ceccaroni M, Roviglione G, Bruni F, et al. Laparoscopy for primary cytoreduction with multivisceral resections in advanced ovarian cancer:



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

prospective validation. "The times they are a-changin"? Surg Endosc 2018;32:2026-2037. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29052073>.

617. Jochum F, Vermel M, Faller E, et al. Three and five-year mortality in ovarian cancer after minimally invasive compared to open surgery: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med 2020;9. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32759715>.

618. Gueli Alletti S, Capozzi VA, Rosati A, et al. Laparoscopy vs. laparotomy for advanced ovarian cancer: a systematic review of the literature. Minerva Med 2019;110:341-357. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31124636>.

619. Cardenas-Goicoechea J, Wang Y, McGorray S, et al. Minimally invasive interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. J Robot Surg 2019;13:23-33. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29992404>.

620. Behbehani S, Suarez-Salvador E, Buras M, et al. Mortality rates in laparoscopic and robotic gynecologic oncology surgery: a systemic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2019;26:1253-1267 e1254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31279137>.

621. Lecuru F, Desfeux P, Camatte S, et al. Impact of initial surgical access on staging and survival of patients with stage I ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2006;16:87-94. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445616>.

622. Bogani G, Cromi A, Serati M, et al. Laparoscopic and open abdominal staging for early-stage ovarian cancer: our experience, systematic review, and meta-analysis of comparative studies. Int J Gynecol Cancer 2014;24:1241-1249. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054448>.

623. Gallotta V, Fagotti A, Fanfani F, et al. Laparoscopic surgical management of localized recurrent ovarian cancer: a single-institution experience. Surg Endosc 2014;28:1808-1815. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414460>.

624. Minig L, Saadi J, Patrono MG, et al. Laparoscopic surgical staging in women with early stage epithelial ovarian cancer performed by recently certified gynecologic oncologists. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;201:94-100. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27086268>.

625. Xiong W, Cao LL, Jiang LP, et al. [Clinical comparative analysis of comprehensive laparoscopic and laparotomic staging of early-stage epithelial ovarian cancer]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2017;52:103-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28253573>.

626. Liu CS, Nagarsheth NP, Nezhat FR. Laparoscopy and ovarian cancer: a paradigm change in the management of ovarian cancer? J Minim Invasive Gynecol 2009;16:250-262. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321390>.

627. Mori KM, Neubauer NL. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. ISRN Obstet Gynecol 2013;2013:312982. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997959>.

628. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 2008;199:642 e641-646. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801470>.

629. Fagotti A, Fanfani F, Vizzielli G, et al. Should laparoscopy be included in the work-up of advanced ovarian cancer patients attempting interval debulking surgery? Gynecol Oncol 2010;116:72-77. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846211>.

630. Rutten MJ, Gaarenstroom KN, Van Gorp T, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients (LapOvCa-trial): a multicentre randomized controlled study. BMC Cancer 2012;12:31. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264278>.

631. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

experience. Gynecol Oncol 2013;131:341-346. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23938372>.

632. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 2013;209:462 e461-462 e411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23891632>.

633. Vizzielli G, Costantini B, Tortorella L, et al. Influence of intraperitoneal dissemination assessed by laparoscopy on prognosis of advanced ovarian cancer: an exploratory analysis of a single-institution experience. Ann Surg Oncol 2014;21:3970-3977. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849521>.

634. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2017;35:613-621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029317>.

635. Tomar TS, Nair RP, Sambasivan S, et al. Role of laparoscopy in predicting surgical outcomes in patients undergoing interval cytoreduction surgery for advanced ovarian carcinoma: A prospective validation study. Indian J Cancer 2017;54:550-555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29798957>.

636. van de Vrie R, van Meurs HS, Rutten MJ, et al. Cost-effectiveness of laparoscopy as diagnostic tool before primary cytoreductive surgery in ovarian cancer. Gynecol Oncol 2017;146:449-456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28645428>.

637. Fleming ND, Nick AM, Coleman RL, et al. Laparoscopic surgical algorithm to triage the timing of tumor reductive surgery in advanced ovarian cancer. Obstet Gynecol 2018;132:545-554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30095787>.

638. Gregg S, Falcone F, Scaffa C, et al. Evaluation of surgical resection in advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: laparoscopic assessment. A European Network of

Gynaecological Oncology Trial (ENGOT) group survey. Int J Gynecol Cancer 2020;30:819-824. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32354792>.

639. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. Eur J Cancer 2016;59:22-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26998845>.

640. Liu EL, Mi RR, Wang DH, et al. Application of combined intraperitoneal and intravenous neoadjuvant chemotherapy in senile patients with advanced ovarian cancer and massive ascites. Eur J Gynaecol Oncol 2017;38:209-213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29953782>.

641. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. N Engl J Med 2018;378:400-401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29365297>.

642. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2018;36:1994-2001. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29620997>.

643. Schuring AN, Fehm T, Behringer K, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. Arch Gynecol Obstet 2018;297:241-255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29177593>.

644. Liu D, Cai J, Gao A, et al. Fertility sparing surgery vs radical surgery for epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of overall survival and disease-free survival. BMC Cancer 2020;20:320. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293358>.

645. Nasioudis D, Mulugeta-Gordon L, McMinn E, et al. Fertility sparing surgery for patients with FIGO stage I clear cell ovarian carcinoma: a

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

database analysis and systematic review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1372-1377. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32847998>.

646. Yoshihara M, Kajiyama H, Tamauchi S, et al. Prognostic factors and effects of fertility-sparing surgery in women of reproductive age with ovarian clear-cell carcinoma: a propensity score analysis. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e102. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31576693>.

647. Kajiyama H, Yoshihara M, Tamauchi S, et al. Fertility-Sparing surgery for young women with ovarian endometrioid carcinoma: a multicenter comparative study using inverse probability of treatment weighting. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;4:100071. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31517302>.

648. Hedback NE, Karlsen MA, Hogdall CK, Rosendahl M. Survival of selected patients with ovarian cancer treated with fertility-sparing surgery. *Reprod Biomed Online* 2018;37:71-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29685481>.

649. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, et al. Could fertility-sparing surgery be considered for women with early stage ovarian clear cell carcinoma? *J Gynecol Oncol* 2017;28:e71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758377>.

650. Melamed A, Rizzo AE, Nitecki R, et al. All-cause mortality after fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2017;130:71-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28594773>.

651. Jiang X, Yang J, Yu M, et al. Oncofertility in patients with stage I epithelial ovarian cancer: fertility-sparing surgery in young women of reproductive age. *World J Surg Oncol* 2017;15:154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806962>.

652. Fruscio R, Ceppi L, Corso S, et al. Long-term results of fertility-sparing treatment compared with standard radical surgery for early-stage

epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2016;115:641-648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27537385>.

653. Crafton SM, Cohn DE, Llamocca EN, et al. Fertility-sparing surgery and survival among reproductive-age women with epithelial ovarian cancer in 2 cancer registries. *Cancer* 2020;126:1217-1224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31774553>.

654. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol* 2009;113:75-82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171373>.

655. Song T, Choi CH, Park HS, et al. Fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: oncologic safety and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:640-646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543929>.

656. Sun H, Chen X, Zhu T, et al. Age-dependent difference in impact of fertility preserving surgery on disease-specific survival in women with stage I borderline ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2018;11:54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29958541>.

657. Johansen G, Dahm-Kahler P, Staf C, et al. Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile-age women treated with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: a prospective nationwide population-based study. *Fertil Steril* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32977941>.

658. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007;104:396-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030354>.

659. Lee IH, Choi CH, Hong DG, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol* 2011;22:188-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998762>.

660. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. Br J Cancer 2013;109:29-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756859>.

661. Neeyalavira V, Suprasert P. Outcomes of malignant ovarian germ-cell tumors treated in Chiang Mai University Hospital over a nine year period. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:4909-4913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998562>.

662. Shim SH, Lee SJ, Kim DY, et al. A long-term follow-up study of 91 cases with ovarian granulosa cell tumors. Anticancer Res 2014;34:1001-1010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511046>.

663. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, et al. Management and prognosis of ovarian yolk sac tumors; an analysis of the National Cancer Data Base. Gynecol Oncol 2017;147:296-301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803748>.

664. Turkmen O, Karalok A, Basaran D, et al. Fertility-sparing surgery should be the standard treatment in patients with malignant ovarian germ cell tumors. J Adolesc Young Adult Oncol 2017;6:270-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28085535>.

665. Bergamini A, Ferrandina G, Candiani M, et al. Laparoscopic surgery in the treatment of stage I adult granulosa cells tumors of the ovary: results from the MITO-9 study. Eur J Surg Oncol 2018;44:766-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29576462>.

666. Bergamini A, Cormio G, Ferrandina G, et al. Conservative surgery in stage I adult type granulosa cells tumors of the ovary: results from the MITO-9 study. Gynecol Oncol 2019;154:323-327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189500>.

667. Wang D, Cao D, Jia C, et al. Analysis of oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery in apparent stage I adult ovarian granulosa cell tumors. Gynecol Oncol 2018;151:275-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30219238>.

668. Boyraz G, Durmus Y, Cicin I, et al. Prognostic factors and oncological outcomes of ovarian yolk sac tumors: a retrospective multicentric analysis of 99 cases. Arch Gynecol Obstet 2019;300:175-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982145>.

669. Hu T, Fang Y, Sun Q, et al. Clinical management of malignant ovarian germ cell tumors: a 26-year experience in a tertiary care institution. Surg Oncol 2019;31:8-13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31446304>.

670. Yang ZJ, Liu ZC, Wei RJ, Li L. An analysis of prognostic factors in patients with ovarian malignant germ cell tumors who are treated with fertility-preserving surgery. Gynecol Obstet Invest 2016;81:1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25967958>.

671. Nasioudis D, Mastroyannis SA, Latif NA, Ko EM. Trends in the surgical management of malignant ovarian germcell tumors. Gynecol Oncol 2020;157:89-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32008791>.

672. Yang ZJ, Wei RJ, Li L. [Prognostic factors analysis in patients with ovarian malignant germ cell tumor treated with fertility-preserving surgery]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2012;47:898-904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23324188>.

673. Chan JK, Tewari KS, Waller S, et al. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors. J Surg Oncol 2008;98:111-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563734>.

674. Schlaerth AC, Chi DS, Poyner EA, et al. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2009;19:1199-1204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823055>.

675. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. Gynecol Oncol 2002;87:1-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12468335>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

676. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. J Clin Oncol 2007;25:2873-2883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617518>.

677. Wright JD, Shah M, Mathew L, et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. Cancer 2009;115:4118-4126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670446>.

678. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. J Clin Oncol 2010;28:1727-1732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194858>.

679. Gershenson DM. Treatment of ovarian cancer in young women. Clin Obstet Gynecol 2012;55:65-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22343230>.

680. Stier EA, Barakat RR, Curtin JP, et al. Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer. Obstet Gynecol 1996;87:737-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677077>.

681. Soper JT, Johnson P, Johnson V, et al. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1992;80:949-953. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1333065>.

682. Schreuder HW, Pattij TO, Zweemer RP, et al. Increasing experience in laparoscopic staging of early ovarian cancer. Gynecol Surg 2012;9:89-96. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408578>.

683. Hengeveld EM, Zusterzeel PLM, Lajer H, et al. The value of surgical staging in patients with apparent early stage epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2019;154:308-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31230820>.

684. Babayeva A, Braicu EI, Grabowski JP, et al. Clinical outcome after completion surgery in patients with ovarian cancer: the charite experience. Int J Gynecol Cancer 2018;28:1491-1497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30095708>.

685. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. J Pediatr Surg 2004;39:424-429; discussion 424-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017564>.

686. Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, et al. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I malignant ovarian germ cell tumors (MOGTs): the MITO-9 study. Ann Oncol 2017;28:333-338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27803008>.

687. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Significance of the complete surgical staging of stage I malignant ovarian germ cell tumors. Ann Surg Oncol 2016;23:2982-2987. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27112586>.

688. Wang D, Zhu S, Jia C, et al. Role of staging surgery and adjuvant chemotherapy in adult patients with apparent stage I pure immature ovarian teratoma after fertility-sparing surgery. Int J Gynecol Cancer 2020;30:664-669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179695>.

689. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002;20:1248-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870167>.

690. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006;103:1083-1090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890277>.

691. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

(GINECO). Cancer 2009;115:1234-1244. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189349>.

692. Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. Gynecol Oncol 2012;125:483-492. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366151>.

693. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD007565. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833960>.

694. Schorge JO, Garrett LA, Goodman A. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: quo vadis? Oncology (Williston Park) 2011;25:928-934. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010391>.

695. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol 2009;114:26-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395008>.

696. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol 2009;112:265-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937969>.

697. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006;107:77-85. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394043>.

698. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2008;108:276-281. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063020>.

699. Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. J Clin Oncol 2015;33:4138-4144. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417001>.

700. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. Obstet Gynecol 2012;119:666-682. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353976>.

701. Barton DL, Loprinzi C, Gostout B. Current management of menopausal symptoms in cancer patients. Oncology (Williston Park) 2002;16:67-72, 74; discussion 75-66, 79-80. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11831612>.

702. Jenkins MR, Sikon AL. Update on nonhormonal approaches to menopausal management. Cleve Clin J Med 2008;75 Suppl 4:S17-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697262>.

703. Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. Cancer 1999;86:1013-1018. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10491528>.

704. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. BMJ 1991;302:259-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1998789>.

705. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. Br J Cancer 2006;95:699-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16940979>.

706. Chiyoda T, Sakurai M, Satoh T, et al. Lymphadenectomy for primary ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. J Gynecol Oncol 2020;31:e67. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32808497>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

707. Gu HF, Zhou Y, Li YX, et al. [Prognostic significance of systematic retroperitoneal lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer: a Meta-analysis]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2016;96:3020-3025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27760666>.

708. Ditto A, Martinelli F, Reato C, et al. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. Ann Surg Oncol 2012;19:3849-3855. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22707110>.

709. Svolgaard O, Lidegaard O, Nielsen ML, et al. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 2014;93:256-260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24447203>.

710. Oshita T, Itamochi H, Nishimura R, et al. Clinical impact of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for pT1 and pT2 ovarian cancer: a retrospective survey by the Sankai Gynecology Study Group. Int J Clin Oncol 2013;18:1107-1113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073623>.

711. Lago V, Minig L, Fotopoulou C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: a comprehensive review. Int J Gynecol Cancer 2016;26:1407-1414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27465900>.

712. Desteli GA, Gultekin M, Usubutun A, et al. Lymph node metastasis in grossly apparent clinical stage Ia epithelial ovarian cancer: Hacettepe experience and review of literature. World J Surg Oncol 2010;8:106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21114870>.

713. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, et al. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. Gynecol Oncol 1995;56:328-337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7705665>.

714. Scarabelli C, Gallo A, Visentin MC, et al. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients with

no residual intraperitoneal disease. Int J Gynecol Cancer 1997;7:18-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12795800>.

715. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2005;97:560-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840878>.

716. Dell' Anna T, Signorelli M, Benedetti-Panici P, et al. Systematic lymphadenectomy in ovarian cancer at second-look surgery: a randomised clinical trial. Br J Cancer 2012;107:785-792. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864456>.

717. Harter P, Sehoul J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. N Engl J Med 2019;380:822-832. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30811909>.

718. du Bois A, Reuss A, Harter P, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. J Clin Oncol 2010;28:1733-1739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194855>.

719. Kim HS, Ju W, Jee BC, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2010;20:520-528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686371>.

720. Zhou J, Shan G, Chen Y. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Jpn J Clin Oncol 2016;46:718-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272175>.

721. Aletti GD, Powless C, Bakkum-Gamez J, et al. Pattern of retroperitoneal dissemination of primary peritoneum cancer: basis for rational use of lymphadenectomy. Gynecol Oncol 2009;114:32-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361840>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

722. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007;106:69-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17397910>.

723. Gourley C, Walker JL, Mackay HJ. Update on intraperitoneal chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:143-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249695>.

724. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394300>.

725. Cheng A, Li M, Kanis MJ, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;144:215-222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27889016>.

726. Feigenberg T, Covens A, Ghorab Z, et al. Is routine appendectomy at the time of primary surgery for mucinous ovarian neoplasms beneficial? *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1205-1209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835504>.

727. Lin JE, Seo S, Kushner DM, Rose SL. The role of appendectomy for mucinous ovarian neoplasms. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:46 e41-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117124>.

728. Winter WE, 3rd, Kucera PR, Rodgers W, et al. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002;100:671-676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12383532>.

729. Jung HJ, Park JY, Kim DY, et al. Low value of staging in detecting extraovarian occult metastasis in mucinous borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1780-1783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32928923>.

730. Qian XQ, Hua XP, Wu JH, et al. Clinical Predictors of Recurrence and Prognostic Value of Lymph Node Involvement in the Serous Borderline Ovarian Tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:279-284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194193>.

731. Lou T, Yuan F, Feng Y, et al. The safety of fertility and ipsilateral ovary procedures for borderline ovarian tumors. *Oncotarget* 2017;8:115718-115729. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29383195>.

732. Chen X, Fang C, Zhu T, et al. Identification of factors that impact recurrence in patients with borderline ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2017;10:23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376898>.

733. Ureyen I, Karalok A, Tasci T, et al. The Factors Predicting Recurrence in Patients With Serous Borderline Ovarian Tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:66-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26512785>.

734. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, et al. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Cancer* 2004;100:1145-1151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15022280>.

735. Bourdel N, Huchon C, Abdel WC, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;101966. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33144266>.

736. Trillsch F, Mahner S, Vettorazzi E, et al. Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): a subanalysis of the AGO ROBOT study. *Br J Cancer* 2015;112:660-666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25562434>.

737. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer*



2013;49:1905-1914. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490647>.

738. Querleu D, Papageorgiou T, Lambaudie E, et al. Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours: results of 30 cases initially presumed as stage IA borderline ovarian tumours. BJOG 2003;110:201-204. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12618166>.

739. Camatte S, Morice P, Thoury A, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. Eur J Cancer 2004;40:1842-1849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15288285>.

740. Kristensen GS, Schledermann D, Mogensen O, Jochumsen KM. The value of random biopsies, omentectomy, and hysterectomy in operations for borderline ovarian tumors. Int J Gynecol Cancer 2014;24:874-879. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844221>.

741. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, et al. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. Cancer 1999;85:905-911. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091769>.

742. Gungorduk K, Asicioglu O, Braicu EI, et al. The Impact of Surgical Staging on the Prognosis of Mucinous Borderline Tumors of the Ovaries: A Multicenter Study. Anticancer Res 2017;37:5609-5616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28982877>.

743. Bendifallah S, Nikpayam M, Ballester M, et al. New Pointers for Surgical Staging of Borderline Ovarian Tumors. Ann Surg Oncol 2016;23:443-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26442919>.

744. Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S, National Israel Ovarian Cancer G. The effect of hysterectomy on survival of patients with borderline ovarian tumors. Gynecol Oncol 2012;125:372-375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22366596>.

745. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. N Engl J Med 1990;322:1021-1027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2181310>.

746. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD004706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588360>.

747. Hogberg T, Glimelius B, Nygren P, Care SB-gSCoTAiH. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. Acta Oncol 2001;40:340-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441940>.

748. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. Ann Oncol 1995;6:887-893. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624291>.

749. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003;95:105-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529343>.

750. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. J Natl Cancer Inst 2003;95:113-125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529344>.

751. Trope C, Kaern J, Hogberg T, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000;11:281-288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811493>.

752. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-2505. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345884>.

753. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-2428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31851799>.

754. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391-2402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562799>.

755. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2403-2415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31562800>.

756. Fehr MK, Welter J, Sell W, et al. Sensor-controlled scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia in female cancer patients. *Curr Oncol* 2016;23:e576-e582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28050147>.

757. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:396-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582486>.

758. Clamp AR, James EC, McNeish IA, et al. Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma treatment (ICON8): primary progression free survival analysis results from a GCIG phase 3 randomised controlled

trial. *Lancet* 2019;394:2084-2095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31791688>.

759. Blagden SP, Cook AD, Poole C, et al. Weekly platinum-based chemotherapy versus 3-weekly platinum-based chemotherapy for newly diagnosed ovarian cancer (ICON8): quality-of-life results of a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21:969-977. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32615110>.

760. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-1338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767092>.

761. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1020-1026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948349>.

762. Harano K, Terauchi F, Katsumata N, et al. Quality-of-life outcomes from a randomized phase III trial of dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin compared with conventional paclitaxel and carboplatin as a first-line treatment for stage II-IV ovarian cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group Trial (JGOG3016). *Ann Oncol* 2014;25:251-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356636>.

763. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;374:738-748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933849>.

764. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3628-3635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844495>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

765. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-1691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15547181>.

766. Neijt JP, Engelholm SA, Witteveen PO, et al. Paclitaxel (175 mg/m² over 3 hours) with cisplatin or carboplatin in previously untreated ovarian cancer: an interim analysis. *Semin Oncol* 1997;24:S15-S36-S15-39. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9346220>.

767. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3084-3092. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963636>.

768. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860964>.

769. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1320-1329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12953086>.

770. Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, et al. Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel. *J Clin Oncol* 2006;24:579-586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446330>.

771. Hilpert F, du Bois A, Greimel ER, et al. Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged ≥70 years with advanced ovarian cancer--a study by the AGO OVAR Germany. *Ann Oncol* 2007;18:282-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082513>.

772. Li L, Zhuang Q, Cao Z, et al. Paclitaxel plus nedaplatin vs. paclitaxel plus carboplatin in women with epithelial ovarian cancer: a multi-center, randomized, open-label, phase III trial. *Oncol Lett* 2018;15:3646-3652. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467885>.

773. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:505-515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241653>.

774. Aravantinos G, Fountzilas G, Kosmidis P, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Ann Oncol* 2005;16:1116-1122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928071>.

775. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 2006;24:1127-1135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505432>.

776. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Cancer Intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1036-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882940>.

777. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27:1419-1425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224846>.



778. Olawaiye AB, Java JJ, Krivak TC, et al. Does adjuvant chemotherapy dose modification have an impact on the outcome of patients diagnosed with advanced stage ovarian cancer? An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2018;151:18-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30135020>.

779. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer* 2010;46:2905-2912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20673626>.

780. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4162-4169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733132>.

781. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1547-1556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20937992>.

782. Lindemann K, Christensen RD, Vergote I, et al. First-line treatment of advanced ovarian cancer with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC versus TC)--a gynecologic cancer intergroup study of the NSGO, EORTC GCG and NCIC CTG. *Ann Oncol* 2012;23:2613-2619. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539562>.

783. Wadler S, Yeap B, Vogl S, Carbone P. Randomized trial of initial therapy with melphalan versus cisplatin-based combination chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma: initial and long term results--Eastern Cooperative Oncology Group Study E2878. *Cancer* 1996;77:733-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8616766>.

784. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients

with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:106-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623700>.

785. Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:706-717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569443>.

786. Hannigan EV, Green S, Alberts DS, et al. Results of a Southwest Oncology Group phase III trial of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *Oncology* 1993;50 Suppl 2:2-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8233297>.

787. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992;10:718-726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569444>.

788. Taylor AE, Wiltshaw E, Gore ME, et al. Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin versus carboplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2066-2070. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931475>.

789. Meerpohl HG, Sauerbrei W, Kuhnle H, et al. Randomized study comparing carboplatin/cyclophosphamide and cisplatin/cyclophosphamide as first-line treatment in patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer and small volume disease. German Ovarian Cancer Study Group (GOCA). *Gynecol Oncol* 1997;66:75-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9234925>.

790. Skarlos DV, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Paclitaxel with carboplatin versus paclitaxel with carboplatin alternating with cisplatin as first-line chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer: preliminary results of a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Semin Oncol*



1997;24:S15-57-S15-61. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9346224>.

791. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494563>.

792. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793106>.

793. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13 Suppl 2:144-148. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14656271>.

794. Skarlos DV, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Carboplatin alone compared with its combination with epirubicin and cyclophosphamide in untreated advanced epithelial ovarian cancer: a Hellenic co-operative oncology group study. *Eur J Cancer* 1996;32A:421-428. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8814685>.

795. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. *International Collaborative Ovarian Neoplasm Study*. *Lancet* 1998;352:1571-1576. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9843101>.

796. Wils J, van Geuns H, Stoot J, et al. Cyclophosphamide, epirubicin and cisplatin (CEP) versus epirubicin plus cisplatin (EP) in stage Ic-IV ovarian cancer: a randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group of the Comprehensive Cancer Center Limburg. *Anticancer Drugs* 1999;10:257-261. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10327029>.

797. Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol* 2007;25:4187-4193. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698804>.

798. Hershman DL, Till C, Wright JD, et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2016;34:3014-3022. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325863>.

799. Spriggs DR, Brady MF, Vaccarello L, et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin plus a 24- or 96-hour infusion of paclitaxel in epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25:4466-4471. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906207>.

800. Banerjee S, Rustin G, Paul J, et al. A multicenter, randomized trial of flat dosing versus inpatient dose escalation of single-agent carboplatin as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: an SGCTG (SCOTROC 4) and ANZGOG study on behalf of GCIG. *Ann Oncol* 2013;24:679-687. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041585>.

801. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102:432-439. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860852>.

802. Chan JK, Tian C, Fleming GF, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:301-306. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945740>.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

803. Selle F, Colombo N, Korach J, et al. Safety and Efficacy of Extended Bevacizumab Therapy in Elderly (≥ 70 Years) Versus Younger Patients Treated for Newly Diagnosed Ovarian Cancer in the International ROSiA Study. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:729-737. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498983>.

804. Fairfield KM, Murray K, Lucas FL, et al. Completion of adjuvant chemotherapy and use of health services for older women with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3921-3926. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911719>.

805. Falandry C, Savoye AM, Stefani L, et al. EWOC-1: A randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC): A GCIG-ENGOT-GINECO study. *J Clin Oncol* 2019;37:5508-5508. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5508.

806. Freyer G, Geay JF, Touzet S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol* 2005;16:1795-1800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093275>.

807. Tredan O, Geay JF, Touzet S, et al. Carboplatin/cyclophosphamide or carboplatin/paclitaxel in elderly patients with advanced ovarian cancer? Analysis of two consecutive trials from the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *Ann Oncol* 2007;18:256-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082510>.

808. Falandry C, Weber B, Savoye AM, et al. Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. *Ann Oncol* 2013;24:2808-2813. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061628>.

809. Tinquaut F, Freyer G, Chauvin F, et al. Prognostic factors for overall survival in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with

chemotherapy: Results of a pooled analysis of three GINECO phase II trials. *Gynecol Oncol* 2016;143:22-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27045777>.

810. von Gruenigen VE, Huang HQ, Beumer JH, et al. Chemotherapy completion in elderly women with ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer - An NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2017;144:459-467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089376>.

811. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29:3457-3465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810685>.

812. Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA, et al. Efficacy and Safety of First-line Single-Agent Carboplatin vs Carboplatin Plus Paclitaxel for Vulnerable Older Adult Women With Ovarian Cancer: A GINECO/GCIG Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:853-861. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33885718>.

813. Pignata S, Breda E, Scambia G, et al. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:229-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243011>.

814. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;45:284-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1612505>.

815. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1997;8:327-333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209661>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

816. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:1941-1967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733808>.

817. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-2483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204724>.

818. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-2496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22204725>.

819. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16:928-936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115797>.

820. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol* 2015;139:17-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216729>.

821. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2317-2328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31216226>.

822. Burger RA, Enserro D, Tewari KS, et al. Final overall survival (OS) analysis of an international randomized trial evaluating bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced ovarian cancer: A NRG oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study (abstract). *J Clin Oncol* 2018;36:abstr 5517. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5517.

823. Gonzalez Martin A, Oza AM, Embleton AC, et al. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2019;152:53-60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30449719>.

824. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, et al. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Clin Cancer Res* 2018;24:777-783. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191972>.

825. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2014;32:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637999>.

826. Duska LR, Java JJ, Cohn DE, Burger RA. Risk factors for readmission in patients with ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma who are receiving front-line chemotherapy on a clinical trial (GOG 218): an NRG oncology/gynecologic oncology group study (ADS-1236). *Gynecol Oncol* 2015;139:221-227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26335594>.

827. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;128:573-578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219660>.

828. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:236-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333117>.



829. Thomas M, Thatcher N, Goldschmidt J, et al. Totality of evidence in the development of ABP 215, an approved bevacizumab biosimilar. *Immunotherapy* 2019;11:1337-1351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31556762>.

830. Amgen Inc. Prescribing information: bevacizumab-awwb injection, for intravenous use. 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761028s000lbl.pdf. Accessed Oct 2020.

831. Amgen Inc. Prescribing information: bevacizumab-awwb injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761028s004lbl.pdf. Accessed Oct 2020.

832. Seo N, Polozova A, Zhang M, et al. Analytical and functional similarity of Amgen biosimilar ABP 215 to bevacizumab. *MAbs* 2018;10:678-691. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29553864>.

833. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. *Clin Cancer Res* 2019;25:2088-2095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30617139>.

834. Markus R, Chow V, Pan Z, Hanes V. Correction to: A phase I, randomized, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy adult men. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81:419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159475>.

835. Hanes V, Chow V, Pan Z, Markus R. A randomized, single-blind, single-dose study to assess the pharmacokinetic equivalence of the biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy Japanese male subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82:899-905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30269275>.

836. Markus R, Chow V, Pan Z, Hanes V. A phase I, randomized, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of biosimilar ABP 215 and bevacizumab in healthy adult men. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80:755-763. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28864922>.

837. Thatcher N, Goldschmidt JH, Thomas M, et al. Correction: Efficacy and Safety of the Biosimilar ABP 215 Compared with Bevacizumab in Patients with Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MAPLE): A Randomized, Double-blind, Phase III Study. *Clin Cancer Res* 2019;25:3193. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31092617>.

838. Born TL, Huynh Q, Mathur A, et al. 489P - Functional Similarity Assessment Results Comparing Bevacizumab to Biosimilar Candidate Abp 215. *Annals of Oncology* 2014;25:iv163. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419519093>.

839. Melosky B, Reardon DA, Nixon AB, et al. Bevacizumab biosimilars: scientific justification for extrapolation of indications. *Future Oncol* 2018;14:2507-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29690784>.

840. Pfizer Inc. Prescribing information: bevacizumab-bvzr injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761099s000lbl.pdf. Accessed Oct 2020.

841. Knight B, Rassam D, Liao S, Ewesuedo R. A phase I pharmacokinetics study comparing PF-06439535 (a potential biosimilar) with bevacizumab in healthy male volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77:839-846. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26984210>.

842. Socinski MA, Von Pawel J, Kasahara K, et al. A comparative clinical study of PF-06439535, a candidate bevacizumab biosimilar, and reference bevacizumab, in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:109-109.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Available at:

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.109.

843. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, et al. PF-06439535 (a Bevacizumab Biosimilar) Compared with Reference Bevacizumab (Avastin((R))), Both Plus Paclitaxel and Carboplatin, as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *BioDrugs* 2019;33:555-570. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31338773>.

844. Li CSW, Sweeney K, Cronenberger C. Population pharmacokinetic modeling of PF-06439535 (a bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab (Avastin((R))) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;85:487-499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31768697>.

845. Peraza MA, Rule KE, Shiue MHI, et al. Nonclinical assessments of the potential biosimilar PF-06439535 and bevacizumab. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;95:236-243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29574193>.

846. Advani S, Biswas G, Sinha S, et al. A Prospective, Randomized, Multiple-Dose, Multi-Center, Comparative Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Immunogenicity of a biosimilar Bevacizumab (Test product, Hetero) and Reference Medicinal Product (Bevacizumab, Roche) in Patients of Metastatic Colorectal Cancer. *J Assoc Physicians India* 2018;66:55-59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31331137>.

847. Arvinte T, Palais C, Poirier E, et al. Part 2: Physicochemical characterization of bevacizumab in 2mg/mL antibody solutions as used in human i.v. administration: Comparison of originator with a biosimilar candidate. *J Pharm Biomed Anal* 2019;176:112802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31446298>.

848. Arvinte T, Palais C, Poirier E, et al. Part 1: Physicochemical characterization of bevacizumab in undiluted 25mg/mL drug product solutions: Comparison of originator with a biosimilar candidate. *J Pharm*

Biomed Anal 2019;175:112742. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31344647>.

849. Cho SH, Han S, Ghim JL, et al. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Pharmacokinetics of CT-P16, a Candidate Bevacizumab Biosimilar, with its Reference Product in Healthy Adult Males. *BioDrugs* 2019;33:173-181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30850957>.

850. Liu YN, Huang J, Guo C, et al. A randomized, double-blind, single-dose study to evaluate the biosimilarity of QL1101 with bevacizumab in healthy male subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;85:555-562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31907645>.

851. Park D, Kim J, Yun J, Park SJ. Evaluation of the Physico-Chemical and Biological Stability of SB8 (Aybintio), a Proposed Biosimilar to Bevacizumab, Under Ambient and In-Use Conditions. *Adv Ther* 2020;37:4308-4324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32816233>.

852. Reck M, Luft A, Bondarenko I, et al. A phase III, randomized, double-blind, multicenter study to compare the efficacy, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity between SB8 (proposed bevacizumab biosimilar) and reference bevacizumab in patients with metastatic or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2020;146:12-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32502923>.

853. Rezvani H, Mortazavizadeh SM, Allahyari A, et al. Efficacy and Safety of Proposed Bevacizumab Biosimilar BE1040V in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Phase III, Randomized, Double-blind, Noninferiority Clinical Trial. *Clin Ther* 2020;42:848-859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32334845>.

854. Romera A, Peredpaya S, Shparyk Y, et al. Bevacizumab biosimilar BEVZ92 versus reference bevacizumab in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol*



Hepatol 2018;3:845-855. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30262136>.

855. Singh I, Patel R, Patel A, Jose V. A randomized, double-blind, parallel-group, singledose, pharmacokinetic bioequivalence study of INTP24 and bevacizumab in healthy adult men. Cancer Chemother Pharmacol 2020;86:193-202. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32627073>.

856. Wang J, Qi L, Liu L, et al. A Phase I, Randomized, Single-Dose Study Evaluating the Biosimilarity of TAB008 to Bevacizumab in Healthy Volunteers. Front Pharmacol 2019;10:905. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31474863>.

857. Wu X, Wynne C, Xu C, et al. A Global Phase I Clinical Study Comparing the Safety and Pharmacokinetics of Proposed Biosimilar BAT1706 and Bevacizumab (Avastin((R))) in Healthy Male Subjects. BioDrugs 2019;33:335-342. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31016568>.

858. Yang Y, Wu B, Huang L, et al. Biosimilar candidate IBI305 plus paclitaxel/carboplatin for the treatment of non-squamous non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res 2019;8:989-999. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32010577>.

859. Yu C, Zhang F, Xu G, et al. Analytical Similarity of a Proposed Biosimilar BVZ-BC to Bevacizumab. Anal Chem 2020;92:3161-3170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31983199>.

860. Zhang H, Zhu X, Wei H, et al. A phase I, randomized, double-blinded, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of the biosimilar IBI305 and bevacizumab in healthy male subjects. Int J Clin Pharmacol Ther 2019;57:167-174. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30663977>.

861. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. Gynecol Oncol 1994;54:338-344. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8088611>.

862. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. Gynecol Oncol 2000;76:157-162. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637064>.

863. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med 1996;335:1950-1955. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8960474>.

864. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2001;19:1001-1007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181662>.

865. Shi T, Jiang R, Yu J, et al. Addition of intraperitoneal cisplatin and etoposide to first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: a randomised, phase 2 trial. Br J Cancer 2018;119:12-18. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29899395>.

866. Shi T, Jiang R, Pu H, et al. Survival benefits of dose-dense early postoperative intraperitoneal chemotherapy in front-line therapy for advanced ovarian cancer: a randomised controlled study. Br J Cancer 2019;121:425-428. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31383985>.

867. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2006;100:27-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16368440>.

868. Landrum LM, Java J, Mathews CA, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;130:12-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578540>.

869. Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33:1460-1466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25800756>.

870. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2019;37:1380-1390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31002578>.

871. Fujiwara K, Sakuragi N, Suzuki S, et al. First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2003;90:637-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678738>.

872. Oliver KE, Brady WE, Birrer M, et al. An evaluation of progression free survival and overall survival of ovarian cancer patients with clear cell carcinoma versus serous carcinoma treated with platinum therapy: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group experience. *Gynecol Oncol* 2017;147:243-249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28807367>.

873. Seidman JD, Vang R, Ronnett BM, et al. Distribution and case-fatality ratios by cell-type for ovarian carcinomas: a 22-year series of 562 patients with uniform current histological classification. *Gynecol Oncol* 2015;136:336-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25528497>.

874. Barlin JN, Dao F, Bou Zgheib N, et al. Progression-free and overall survival of a modified outpatient regimen of primary intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in

ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:621-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446622>.

875. Landrum LM, Hyde J, Jr., Mannel RS, et al. Phase II trial of intraperitoneal cisplatin combined with intravenous paclitaxel in patients with ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122:527-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664657>.

876. Zeimet AG, Reimer D, Radl AC, et al. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009;29:2803-2808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596965>.

877. Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789133>.

878. Gadducci A, Cosio S, Zizioli V, et al. Patterns of recurrence and clinical outcome of patients with stage IIIC to stage IV epithelial ovarian cancer in complete response after primary debulking surgery plus chemotherapy or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: an Italian Multicenter Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:28-36. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870700>.

879. Leary A, Cowan R, Chi D, et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: the debate continues. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:153-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249696>.

880. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, Karlan BY. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol* 2011;29:4073-4075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931018>.

881. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIC to IV ovarian



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

cancer. J Clin Oncol 2011;29:4076-4078. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931032>.

882. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N Engl J Med 2004;351:2489-2497. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590951>.

883. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1995;332:629-634. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7845426>.

884. Colombo PE, Mourregot A, Fabbro M, et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. Eur J Surg Oncol 2009;35:135-143. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289825>.

885. Rauh-Hain JA, Rodriguez N, Growdon WB, et al. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer. Ann Surg Oncol 2012;19:959-965. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994038>.

886. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). Int J Gynecol Cancer 2020;30:1657-1664. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33028623>.

887. Tajik P, van de Vrie R, Zafarmand MH, et al. The FIGO Stage IVA Versus IVB of Ovarian Cancer: Prognostic Value and Predictive Value for Neoadjuvant Chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 2018;28:453-458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29324537>.

888. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol

2010;34:433-443. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154587>.

889. Vergote I, Coens C, Nankivell M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. Lancet Oncol 2018;19:1680-1687. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413383>.

890. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). Gynecol Oncol 2012;124:10-14. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917306>.

891. Sorensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. Dan Med Bull 2011;58:A4331. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22047929>.

892. Tiersten AD, Liu PY, Smith HO, et al. Phase II evaluation of neoadjuvant chemotherapy and debulking followed by intraperitoneal chemotherapy in women with stage III and IV epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: Southwest Oncology Group Study S0009. Gynecol Oncol 2009;112:444-449. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138791>.

893. Polcher M, Mahner S, Ortmann O, et al. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian cancer--a prospective multicenter phase II trial (PRIMOVAR). Oncol Rep 2009;22:605-613. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639211>.

894. Daniele G, Lorusso D, Scambia G, et al. Feasibility and outcome of interval debulking surgery (IDS) after carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB): A subgroup analysis of the MITO-16A-MaNGO OV2A phase 4 trial. Gynecol Oncol 2017;144:256-259. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27993479>.

895. Garcia YG, Juan AD, Mendiola C, et al. Phase II randomized trial of neoadjuvant (NA) chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (Bev) in advanced epithelial ovarian cancer (EOC) (GEICO 1205/NOVA TRIAL) [abstract]. J Clin Oncol 2017;35:Abstract 5508. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5508.

896. Rouzier R, Gouy S, Selle F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. Eur J Cancer 2017;70:133-142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914243>.

897. Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, et al. OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. Ann Oncol 2018;29:431-438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29186319>.

898. Garcia Garcia Y, de Juan Ferre A, Mendiola C, et al. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2019;29:1050-1056. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31263024>.

899. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol 1994;47:1245-1251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7722560>.

900. Suidan RS, Leitao MM, Jr., Zivanovic O, et al. Predictive value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on perioperative complications and survival in patients undergoing primary debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2015;138:246-251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26037900>.

901. Dion L, Mimoun C, Nyangoh Timoh K, et al. Ovarian Cancer in the Elderly: Time to Move towards a More Logical Approach to Improve Prognosis-A Study from the FRANCOGYN Group. J Clin Med

2020;9:1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32375360>.

902. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>.

903. Laure de D. L'indice de co-morbidité de Charlson. Annales de Gériatrie 2009;2:159-160. Available at: https://www.jle.com/en/revues/age/e-docs/lindice_de_co_morbidite_de_charlson_283047/article.phtml.

904. Hurwitz EE, Simon M, Vinta SR, et al. Adding Examples to the ASA-Physical Status Classification Improves Correct Assignment to Patients. Anesthesiology 2017;126:614-622. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28212203>.

905. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. Anaesthesia 2019;74:373-379. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30648259>.

906. ASA House of Delegates/Executive Committee. ASA Physical Status Classification System: American Society of Anesthesiologists; 2019. Available at: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>.

907. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. Age Ageing 2006;35:526-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757522>.

908. American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program © 2007 - 2020. All Rights Reserved. ACS NSQIP Surgical Risk Calculator. 2020. Available at: <https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/PatientInfo.jsp>. Accessed Oct 22, 2020.



909. Patankar S, Burke WM, Hou JY, et al. Risk stratification and outcomes of women undergoing surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:62-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25976399>.

910. Lawson EH, Hall BL, Louie R, et al. Association between occurrence of a postoperative complication and readmission: implications for quality improvement and cost savings. *Ann Surg* 2013;258:10-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579579>.

911. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998;34:148-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9624250>.

912. Panteix G, Beaujard A, Garbit F, et al. Population pharmacokinetics of cisplatin in patients with advanced ovarian cancer during intraperitoneal hyperthermia chemotherapy. *Anticancer Res* 2002;22:1329-1336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12168946>.

913. Ohno S, Siddik ZH, Kido Y, et al. Thermal enhancement of drug uptake and DNA adducts as a possible mechanism for the effect of sequencing hyperthermia on cisplatin-induced cytotoxicity in L1210 cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34:302-306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8033297>.

914. Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F, et al. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent advanced ovarian cancer: a prospective study. *J BUON* 2011;16:74-79. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21674853>.

915. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-1575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25391263>.

916. Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, et al. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. 2017;35:5520-5520. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5520.

917. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:230-240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29342393>.

918. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007;31:1813-1820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17629740>.

919. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18473354>.

920. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2011;122:221-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543112>.

921. Lim MC, Kang S, Choi J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after extensive cytoreductive surgery in patients with primary advanced epithelial ovarian cancer: interim analysis of a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:993-1000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19169758>.

922. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011;122:215-220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21665254>.

923. Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:778-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572845>.

924. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S, et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2352-2359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20039210>.

925. Tentes AA, Kakolyris S, Kyziridis D, Karamveri C. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Oncol* 2012;2012:358341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481924>.

926. Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1109-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870278>.

927. Cocolini F, Campanati L, Catena F, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J Gynecol Oncol* 2015;26:54-61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376916>.

928. Gouy S, Ferron G, Glehen O, et al. Results of a multicenter phase I dose-finding trial of hyperthermic intraperitoneal cisplatin after neoadjuvant chemotherapy and complete cytoreductive surgery and followed by maintenance bevacizumab in initially unresectable ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016;142:237-242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27246305>.

929. Manzanedo I, Pereira F, Perez-Viejo E, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with primary or secondary cytoreductive surgery in the treatment of advanced epithelial

ovarian cancer. *Minerva Ginecol* 2017;69:119-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27415829>.

930. Paris I, Cianci S, Vizzielli G, et al. Upfront HIPEC and bevacizumab-containing adjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Hyperthermia* 2018;35:370-374. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30300042>.

931. Lee YJ, Lee JY, Cho MS, et al. Incorporation of paclitaxel-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced-stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: a protocol-based pilot study. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30479087>.

932. Fagotti A, Paris I, Grimalizzi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009;113:335-340. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345401>.

933. Massari R, Barone M, Basilico R, et al. Peritonectomy and hyperthermic chemotherapy in patients with advanced or recurrent epithelial ovarian cancer: a single center cohort study. *Minerva Chir* 2014;69:17-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24675243>.

934. Montori G, Cocolini F, Fugazzola P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian and gastrointestinal peritoneal carcinomatosis: results from a 7-year experience. *J Gastrointest Oncol* 2018;9:241-253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29755762>.

935. Ba M, Long H, Zhang X, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Chemotherapy and Cytoreductive Surgery for Controlling Malignant Ascites From Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1571-1579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30814200>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

936. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:281-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651182>.

937. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

938. Suh DH, Lee KH, Kim K, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014. *J Gynecol Oncol* 2015;26:156-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25872896>.

939. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011;12:852-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862407>.

940. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:245-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609468>.

941. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol* 2010;28:2512-2519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406929>.

942. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-1392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22452356>.

943. Elit L, Hirte H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options. *Onco Targets Ther*

2013;6:107-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459506>.

944. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-1284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28754483>.

945. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018;119:1075-1085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30353045>.

946. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, et al. Efficacy of maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer with a BRCA mutation: subgroup analysis findings from the SOLO1 trial. *J Clin Oncol* 2020;JCO2000799. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32749942>.

947. Lorusso D, Lotz J-P, Harter P, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): Efficacy by BRCA1 or BRCA2 mutation in the phase III PAOLA-1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:6039-6039. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6039.

948. Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, et al. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2012;107:1776-1782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047548>.

949. Birkbak NJ, Wang ZC, Kim JY, et al. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents. *Cancer Discov* 2012;2:366-375. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576213>.



950. Popova T, Manie E, Rieunier G, et al. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with BRCA1/2 inactivation. *Cancer Res* 2012;72:5454-5462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933060>.

951. Timms KM, Abkevich V, Hughes E, et al. Association of BRCA1/2 defects with genomic scores predictive of DNA damage repair deficiency among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 2014;16:475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25475740>.

952. Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar signatures associated with homologous recombination deficiency suggests novel indications for existing cancer drugs. *Biomark Res* 2015;3:9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26015868>.

953. Telli ML, Timms KM, Reid J, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:3764-3773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957554>.

954. TESARO, Inc. Prescribing information: niraparib capsules, for oral use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208447s015s0171bledt.pdf. Accessed April 2020.

955. AstraZeneca. Prescribing information: olaparib tablets, for oral use 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014lbl.pdf. Accessed May 2020.

956. Genentech, Inc. Prescribing information: bevacizumab injection, for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s334lbl.pdf. Accessed Oct 14, 2020.

957. Clovis Oncology, Inc. Prescribing information: rucaparib tablets, for oral use. 2020. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209115s008lbl.pdf. Accessed Oct 2020.

958. Friedlander M, Rau J, Lee CK, et al. Quality of life in patients with advanced epithelial ovarian cancer (EOC) randomized to maintenance pazopanib or placebo after first-line chemotherapy in the AGO-OVAR 16 trial. Measuring what matters-patient-centered end points in trials of maintenance therapy. *Ann Oncol* 2018;29:737-743. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29267856>.

959. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2460-2465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829663>.

960. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2009;114:195-198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447479>.

961. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol* 2009;27:4642-4648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704064>.

962. Copeland LJ, Brady MF, Burger RA, et al. A phase III trial of maintenance therapy in women with advanced ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer after a complete clinical response to first-line therapy: An NRG oncology study (abstract). *Gynecologic Oncology* 2017;145:219. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.504>.



963. du Bois A, Floquet A, Kim JW, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. J Clin Oncol 2014;32:3374-3382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225436>.

964. Vergote I, du Bois A, Floquet A, et al. Overall survival results of AGO-OVAR16: A phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2019;155:186-191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31519320>.

965. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Prescribing information: pazopanib tablets, for oral use 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022465s024_s025lbl.pdf. Accessed July 9, 2018.

966. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1259-1266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910036>.

967. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepo review and clinical recommendations. Curr Oncol 2014;21:e630-641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25089112>.

968. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy 2010;65:1357-1366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716314>.

969. Romano A, Torres MJ, Castells M, et al. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 2011;127:S67-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354502>.

970. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:574-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502492>.

971. Dizon DS, Sabbatini PJ, Aghajanian C, et al. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. Gynecol Oncol 2002;84:378-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11855873>.

972. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Ann Emerg Med 2006;47:373-380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16546624>.

973. Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. Visual representation of National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. Int J Emerg Med 2009;2:3-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390910>.

974. Markman M, Kennedy A, Webster K, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. J Clin Oncol 1999;17:1141-1145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561172>.

975. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist 2007;12:601-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522249>.

976. Gabizon AA. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. Cancer Invest 2001;19:424-436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405181>.

977. Navo M, Kunthur A, Badell ML, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. Gynecol Oncol 2006;103:608-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797060>.

978. Jerzak KJ, Deghan Manshadi S, Ng P, et al. Prevention of carboplatin-induced hypersensitivity reactions in women with ovarian cancer. J Oncol Pharm Pract 2018;24:83-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856924>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

979. Tai YH, Tai YJ, Hsu HC, et al. Risk Factors of Hypersensitivity to Carboplatin in Patients with Gynecologic Malignancies. *Front Pharmacol* 2017;8:800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29163180>.

980. Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:177-191, vi. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493497>.

981. Markman M, Zanotti K, Peterson G, et al. Expanded experience with an intradermal skin test to predict for the presence or absence of carboplatin hypersensitivity. *J Clin Oncol* 2003;21:4611-4614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673050>.

982. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:S444-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472995>.

983. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 1: Executive Summary: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:S315-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472989>.

984. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:389-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22744267>.

985. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4:13-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268454>.

986. Zanotti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, et al. Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to

carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:3126-3129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408510>.

987. Bruchim I, Goldberg A, Fishman A, Confino-Cohen R. Carboplatin hypersensitivity: evaluation and successful desensitization protocol. *Immunotherapy* 2014;6:905-912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313569>.

988. Gomez R, Harter P, Luck HJ, et al. Carboplatin hypersensitivity: does introduction of skin test and desensitization reliably predict and avoid the problem? A prospective single-center study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1284-1287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823066>.

989. Patil SU, Long AA, Ling M, et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:443-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099941>.

990. Mach CM, Lapp EA, Weddle KJ, et al. Adjunct Histamine Blockers as Premedications to Prevent Carboplatin Hypersensitivity Reactions. *Pharmacotherapy* 2016;36:482-487. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990212>.

991. Koul A, Forsland EL, Bjurberg M. Prophylactic 3-hour graduated infusion schedule minimizes risk of carboplatin hypersensitivity reactions - A prospective study. *Gynecol Oncol* 2018;148:363-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29208369>.

992. Yanaranop M, Chaithongwongwatthana S. Intravenous versus oral dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer: A double-blind randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12:289-299. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27098551>.

993. Pasternak AL, Link NA, Richardson CM, Rose PG. Effect of Prophylactic Extended-Infusion Carboplatin on Incidence of Hypersensitivity Reactions in Patients with Ovarian, Fallopian Tube, or



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

Peritoneal Carcinomas. Pharmacotherapy 2016;36:723-730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196693>.

994. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. Gynecol Oncol 2005;99:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054201>.

995. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. Gynecol Oncol 2004;95:370-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491759>.

996. Markman M, Hsieh F, Zanotti K, et al. Initial experience with a novel desensitization strategy for carboplatin-associated hypersensitivity reactions: carboplatin-hypersensitivity reactions. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:25-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14564516>.

997. Banerji A, Lax T, Guyer A, et al. Management of hypersensitivity reactions to Carboplatin and Paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2:428-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25017531>.

998. Li Q, Cohn D, Waller A, et al. Outpatient rapid 4-step desensitization for gynecologic oncology patients with mild to low-risk, moderate hypersensitivity reactions to carboplatin/cisplatin. Gynecol Oncol 2014;135:90-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25110329>.

999. Takase N, Matsumoto K, Onoe T, et al. 4-step 4-h carboplatin desensitization protocol for patients with gynecological malignancies showing platinum hypersensitivity: a retrospective study. Int J Clin Oncol 2015;20:566-573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030546>.

1000. LaVigne K, Hyman DM, Zhou QC, et al. A Randomized Trial of Prophylactic Extended Carboplatin Infusion to Reduce Hypersensitivity

Reactions in Recurrent Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer 2018;28:1176-1182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29757876>.

1001. Kendirlian R, Gumusburun R, Cerci P, et al. Rapid Drug Desensitization with Chemotherapeutics (Platins, Taxanes, and Others): A Single-Center Retrospective Study. Int Arch Allergy Immunol 2019;179:114-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30893688>.

1002. Vetter MH, Khan A, Backes FJ, et al. Outpatient desensitization of patients with moderate (high-risk) to severe platinum hypersensitivity reactions. Gynecol Oncol 2019;152:316-321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30503265>.

1003. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:497-504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26895621>.

1004. Parisi A, Palluzzi E, Cortellini A, et al. First-line carboplatin/nab-paclitaxel in advanced ovarian cancer patients, after hypersensitivity reaction to solvent-based taxanes: a single-institution experience. Clin Transl Oncol 2020;22:158-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31041717>.

1005. Maurer K, Michener C, Mahdi H, Rose PG. Universal tolerance of nab-paclitaxel for gynecologic malignancies in patients with prior taxane hypersensitivity reactions. J Gynecol Oncol 2017;28:e38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541630>.

1006. Narui C, Tanabe H, Shapiro JS, et al. Readministration of Platinum Agents in Recurrent Ovarian Cancer Patients Who Developed Hypersensitivity Reactions to Carboplatin. In Vivo 2019;33:2045-2050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31662536>.

1007. O'Cearbhaill R, Zhou Q, Iasonos A, et al. The prophylactic conversion to an extended infusion schedule and use of premedication to prevent hypersensitivity reactions in ovarian cancer patients during

carboplatin retreatment. *Gynecol Oncol* 2010;116:326-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944454>.

1008. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, et al. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994;74:2979-2983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7525039>.

1009. Tinger A, Waldron T, Peluso N, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1256-1263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11728685>.

1010. Smith SC, Koh WJ. Palliative radiation therapy for gynaecological malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:265-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358401>.

1011. Yan J, Milosevic M, Fyles A, et al. A hypofractionated radiotherapy regimen (0-7-21) for advanced gynaecological cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:476-481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482082>.

1012. Teckie S, Makker V, Tabar V, et al. Radiation therapy for epithelial ovarian cancer brain metastases: clinical outcomes and predictors of survival. *Radiat Oncol* 2013;8:36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414446>.

1013. Huffman LB, Hartenbach EM, Carter J, et al. Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: A comprehensive review and clinical guide. *Gynecol Oncol* 2016;140:359-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26556768>.

1014. Brand AH, Do V, Stenlake A. Can an educational intervention improve compliance with vaginal dilator use in patients treated with radiation for a gynecological malignancy? *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:897-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552831>.

1015. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol Oncol* 2009;112:462-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150121>.

1016. Risum S, Hogdall C, Markova E, et al. Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:600-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19509556>.

1017. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466-478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21752752>.

1018. Bhosale P, Peungjesada S, Wei W, et al. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:936-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683399>.

1019. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155-1163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888993>.

1020. Rustin G, van der Burg M, Griffin C, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet* 2011;377:380-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277438>.

1021. Miller RE, Rustin GJ. How to follow-up patients with epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:498-502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498597>.

1022. Markman M, Petersen J, Belland A, Burg K. CA-125 monitoring in ovarian cancer: patient survey responses to the results of the



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

MRC/EORTC CA-125 Surveillance Trial. Oncology 2010;78:1-2.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215782>.

1023. Morris RT, Monk BJ. Ovarian cancer: relevant therapy, not timing, is paramount. Lancet 2010;376:1120-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888975>.

1024. Bast RC, Jr. CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer: a reasonably accurate biomarker for a difficult disease. Cancer 2010;116:2850-2853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564390>.

1025. Lindemann K, Kristensen G, Mirza MR, et al. Poor concordance between CA-125 and RECIST at the time of disease progression in patients with platinum-resistant ovarian cancer: analysis of the AURELIA trial. Ann Oncol 2016;27:1505-1510. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27407100>.

1026. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, Creasman WT. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. Cancer 1991;68:269-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2070324>.

1027. Van Der Velden J, Gitsch G, Wain GV, et al. Tamoxifen in patients with advanced epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 1995;5:301-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578494>.

1028. Markman M, Webster K, Zanotti K, et al. Use of tamoxifen in asymptomatic patients with recurrent small-volume ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004;93:390-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099951>.

1029. Griffiths RW, Zee YK, Evans S, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum-resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. Int J Gynecol Cancer 2011;21:58-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21178570>.

1030. Rodriguez-Freixinos V, Mackay HJ, Karakasis K, Oza AM. Current and emerging treatment options in the management of advanced ovarian cancer. Expert Opin Pharmacother 2016;17:1063-1076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26918413>.

1031. An MW, Han Y, Meyers JP, et al. Clinical utility of metrics based on tumor measurements in phase II trials to predict overall survival outcomes in phase III trials by using resampling methods. J Clin Oncol 2015;33:4048-4057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503199>.

1032. Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006;101:436-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16325893>.

1033. Sharma R, Graham J, Mitchell H, et al. Extended weekly dose-dense paclitaxel/carboplatin is feasible and active in heavily pre-treated platinum-resistant recurrent ovarian cancer. Br J Cancer 2009;100:707-712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223898>.

1034. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. J Clin Oncol 1991;9:389-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999708>.

1035. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. Curr Oncol 2007;14:195-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938703>.

1036. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003;361:2099-2106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826431>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

1037. Raja FA, Counsell N, Colombo N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 2013;24:3028-3034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190964>.

1038. Courtney A, Nemcek AA, Jr., Rosenberg S, et al. Prospective evaluation of the PleurX catheter when used to treat recurrent ascites associated with malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:1723-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18951041>.

1039. Iyengar TD, Herzog TJ. Management of symptomatic ascites in recurrent ovarian cancer patients using an intra-abdominal semi-permanent catheter. *Am J Hosp Palliat Care* 2002;19:35-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12171424>.

1040. Brooks RA, Herzog TJ. Long-term semi-permanent catheter use for the palliation of malignant ascites. *Gynecol Oncol* 2006;101:360-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499957>.

1041. White J, Carolan-Rees G. PleurX peritoneal catheter drainage system for vacuum-assisted drainage of treatment-resistant, recurrent malignant ascites: a NICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy* 2012;10:299-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22779402>.

1042. Roeland E, von Gunten CF. Current concepts in malignant bowel obstruction management. *Curr Oncol Rep* 2009;11:298-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508835>.

1043. Baron TH. Interventional palliative strategies for malignant bowel obstruction. *Curr Oncol Rep* 2009;11:293-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508834>.

1044. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer* 2007;109:685-691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17219441>.

1045. Harter P, Heitz F, Mahner S, et al. Surgical intervention in relapsed ovarian cancer is beneficial: pro. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 10:x33-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265400>.

1046. Schorge JO, Wingo SN, Bhore R, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108:123-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19892337>.

1047. Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncol* 2010;21:75-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20613895>.

1048. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000;88:144-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618617>.

1049. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005;92:1026-1032. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770211>.

1050. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:1933-1939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572412>.

1051. Matsuo K, Eno ML, Im DD, et al. Clinical relevance of extent of extreme drug resistance in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010;116:61-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840886>.

1052. Karam AK, Chiang JW, Fung E, et al. Extreme drug resistance assay results do not influence survival in women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:246-252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500821>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

1053. Burstein HJ, Mangu PB, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays. *J Clin Oncol* 2011;29:3328-3330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788567>.

1054. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 Suppl 1:18-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839954>.

1055. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006;24:4699-4707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966687>.

1056. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835762>.

1057. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 2012;107:588-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836511>.

1058. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323-3329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498395>.

1059. Strauss HG, Henze A, Teichmann A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:612-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17069876>.

1060. Kushner DM, Connor JP, Sanchez F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2007;105:358-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258800>.

1061. Gladiëff L, Ferrero A, De Rauglaudre G, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:1185-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976386>.

1062. Gibson JM, Alzghari S, Ahn C, et al. The role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncologist* 2013;18:1022-1031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881990>.

1063. Staropoli N, Ciliberto D, Botta C, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the management of ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Cancer Biol Ther* 2014;15:707-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658024>.

1064. Mahner S, Meier W, du Bois A, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Eur J Cancer* 2015;51:352-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534295>.

1065. Benigno BB, Burrell MO, Daugherty P, Hernandez P. A phase II nonrandomized study of nab-paclitaxel plus carboplatin in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian or primary peritoneal cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 5011. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.5011.

1066. Pignata S, Lorusso D, Scambia G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:561-568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882986>.



1067. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15385103>.

1068. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281662>.

1069. Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-2818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602086>.

1070. Markman M. Pegylated liposomal doxorubicin: appraisal of its current role in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Manag Res* 2011;3:219-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792330>.

1071. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469322>.

1072. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:130-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586591>.

1073. Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: a study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:2686-2691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19332726>.

1074. Sehouli J, Stengel D, Harter P, et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115872>.

1075. Herzog TJ, Sill MW, Walker JL, et al. A phase II study of two topotecan regimens evaluated in recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study (GOG 146Q). *Gynecol Oncol* 2011;120:454-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168198>.

1076. Friedlander ML, Stockler M, O'Connell R, et al. Symptom burden and outcomes of patients with platinum resistant/refractory recurrent ovarian cancer: a reality check: results of stage 1 of the gynecologic cancer intergroup symptom benefit study. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:857-864. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844219>.

1077. Matsumoto K, Katsumata N, Yamanaka Y, et al. The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100:412-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298422>.

1078. Bolis G, D'Incalci M, Gramellini F, Mangioni C. Adriamycin in ovarian cancer patients resistant to cyclophosphamide. *Eur J Cancer* 1978;14:1401-1402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/738344>.

1079. de Palo GM, de Lena M, Di Re F, et al. Melphalan versus adriamycin in the treatment of advanced carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:899-902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1103333>.

1080. Dieras V, Bognoux P, Petit T, et al. Multicentre phase II study of oxaliplatin as a single-agent in cisplatin/carboplatin +/- taxane-pretreated ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13:258-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886003>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

1081. Hubbard SM, Barkes P, Young RC. Adriamycin therapy for advanced ovarian carcinoma recurrent after chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1375-1377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/688281>.

1082. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1426-1431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224848>.

1083. Rothenberg ML, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase II trial of vinorelbine for relapsed ovarian cancer: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;95:506-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581954>.

1084. Bajetta E, Di Leo A, Biganzoli L, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1996;14:2546-2551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823334>.

1085. Alberts DS, Jiang C, Liu PY, et al. Long-term follow-up of a phase II trial of oral altretamine for consolidation of clinical complete remission in women with stage III epithelial ovarian cancer in the Southwest Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:224-228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086720>.

1086. Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992;10:243-248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732425>.

1087. Ferrandina G, Ludovisi M, De Vincenzo R, et al. Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2007;18:1348-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470449>.

1088. Wolf JK, Bodurka DC, Verschraegen C, et al. A phase II trial of oral capecitabine in patients with platinum--and taxane--refractory

ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102:468-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16516276>.

1089. Yokoyama Y, Mizunuma H. Recurrent epithelial ovarian cancer and hormone therapy. *World J Clin Cases* 2013;1:187-190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24303498>.

1090. Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. *Gynecol Oncol* 1996;62:4-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690289>.

1091. Rao GG, Miller DS. Hormonal therapy in epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:43-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375643>.

1092. Papadimitriou CA, Markaki S, Siapkarakas J, et al. Hormonal therapy with letrozole for relapsed epithelial ovarian cancer. Long-term results of a phase II study. *Oncology* 2004;66:112-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138362>.

1093. Bowman A, Gabra H, Langdon SP, et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. *Clin Cancer Res* 2002;8:2233-2239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114425>.

1094. del Carmen MG, Fuller AF, Matulonis U, et al. Phase II trial of anastrozole in women with asymptomatic mullerian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:596-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675683>.

1095. Ramirez PT, Schmeler KM, Milam MR, et al. Efficacy of letrozole in the treatment of recurrent platinum- and taxane-resistant high-grade cancer of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2008;110:56-59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18457865>.



1096. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:4015-4022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351349>.

1097. Friedlander M, Hancock KC, Rischin D, et al. A phase II, open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119:32-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584542>.

1098. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:5165-5171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024863>.

1099. Emile G, Chauvenet L, Tigaud JM, et al. A clinical experience of single agent bevacizumab in relapsing ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:459-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474345>.

1100. Bidus MA, Webb JC, Seidman JD, et al. Sustained response to bevacizumab in refractory well-differentiated ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 2006;102:5-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697451>.

1101. Wright JD, Hagemann A, Rader JS, et al. Bevacizumab combination therapy in recurrent, platinum-refractory, epithelial ovarian carcinoma: A retrospective analysis. *Cancer* 2006;107:83-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16736514>.

1102. Simpkins F, Belinson JL, Rose PG. Avoiding bevacizumab related gastrointestinal toxicity for recurrent ovarian cancer by careful patient screening. *Gynecol Oncol* 2007;107:118-123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658587>.

1103. Hall M, Gourley C, McNeish I, et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence. *Br J Cancer*

2013;108:250-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385789>.

1104. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-1308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24637997>.

1105. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-2045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529265>.

1106. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1309-1316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687829>.

1107. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139:10-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271155>.

1108. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:779-791. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28438473>.

1109. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

1110. Butler T, Maravent S, Boisselle J, et al. A review of 2014 cancer drug approvals, with a look at 2015 and beyond. *P T* 2015;40:191-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798040>.

1111. Deeks ED. Olaparib: first global approval. *Drugs* 2015;75:231-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616434>.

1112. Kim G, Ison G, McKee AE, et al. FDA approval summary: olaparib monotherapy in patients with deleterious germline BRCA-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2015;21:4257-4261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187614>.

1113. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4095-4106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28264872>.

1114. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:75-87. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908594>.

1115. Balasubramaniam S, Beaver JA, Horton S, et al. FDA Approval Summary: Rucaparib for the treatment of patients with deleterious BRCA mutation-associated advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751443>.

1116. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-2164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717299>.

1117. Scott LJ. Niraparib: first global approval. *Drugs* 2017;77:1029-1034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28474297>.

1118. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 2012;17:1515-1533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024155>.

1119. Ayhan A, Celik H, Taskiran C, et al. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:223-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807228>.

1120. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1015-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181664>.

1121. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-2931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651642>.

1122. Lai CH, Chang TC, Hsueh S, et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol* 2005;96:784-791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721426>.

1123. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S20-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341576>.

1124. Magazzino F, Katsaros D, Ottaiano A, et al. Surgical and medical treatment of clear cell ovarian cancer: results from the multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) 9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1063-1070. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21633300>.

1125. Nakonechny QB, Gilks CB. Ovarian Cancer in Hereditary Cancer Susceptibility Syndromes. *Surg Pathol Clin* 2016;9:189-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27241103>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

1126. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer* 2013;12:273-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765559>.

1127. Chui MH, Ryan P, Radigan J, et al. The histomorphology of Lynch syndrome-associated ovarian carcinomas: toward a subtype-specific screening strategy. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1173-1181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25025451>.

1128. Prendergast EN, Holzapfel M, Mueller JJ, et al. Three versus six cycles of adjuvant platinum-based chemotherapy in early stage clear cell ovarian carcinoma - A multi-institutional cohort. *Gynecol Oncol* 2017;144:274-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979319>.

1129. Massad LS, Gao F, Hagemann I, Powell M. Clinical outcomes among women with mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81:411-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583769>.

1130. Sato S, Itamochi H, Kigawa J, et al. Combination chemotherapy of oxaliplatin and 5-fluorouracil may be an effective regimen for mucinous adenocarcinoma of the ovary: a potential treatment strategy. *Cancer Sci* 2009;100:546-551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154404>.

1131. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol* 2018;80:11-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29944973>.

1132. Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2012;118:3087-3094. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072418>.

1133. Jones S, Wang TL, Kurman RJ, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations. *J Pathol*

2012;226:413-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22102435>.

1134. Wong KK, Tsang YT, Deavers MT, et al. BRAF mutation is rare in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinomas. *Am J Pathol* 2010;177:1611-1617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802181>.

1135. Cheasley D, Nigam A, Zethoven M, et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J Pathol* 2021;253:41-54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32901952>.

1136. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011;474:609-615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720365>.

1137. Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* 2015;521:489-494. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26017449>.

1138. Gershenson DM, Sun CC, Westin SN, et al. The genomic landscape of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma and its impact on clinical outcomes. *Gynecol Oncol* 2022;165:560-567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35606067>.

1139. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2006;108:361-368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16880307>.

1140. Cobb LP, Sun CC, Iyer R, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of low-grade serous carcinoma of the ovary and peritoneum: Further evidence of relative chemoresistance. *Gynecol Oncol* 2020;158:653-658. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32709538>.

1141. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

ovary or peritoneum. J Clin Oncol 2017;35:1103-1111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28221866>.

1142. Fader AN, Bergstrom J, Jernigan A, et al. Primary cytoreductive surgery and adjuvant hormonal monotherapy in women with advanced low-grade serous ovarian carcinoma: Reducing overtreatment without compromising survival? Gynecol Oncol 2017;147:85-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28768570>.

1143. NRG-GY019: A Randomized Phase III, Two-Arm Trial of Paclitaxel/Carboplatin/Maintenance Letrozole Versus Letrozole Monotherapy in Patients with Stage II-IV, Primary Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary or Peritoneum. Available at: <https://www.nrgoncology.org/Clinical-Trials/Protocol/nrg-gy019>. Accessed May 25, 2022.

1144. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. Gynecol Oncol 2012;125:661-666. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406638>.

1145. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. Gynecol Oncol 2009;114:48-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361839>.

1146. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. Lancet 2022;399:541-553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35123694>.

1147. Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. J Clin Oncol 2020;38:3753-3762. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32822286>.

1148. FDA grants accelerated approval to dabrafenib in combination with trametinib for unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-dabrafenib-combination-trametinib-unresectable-or-metastatic-solid>. Accessed July 1, 2022.

1149. Prescribing information: dabrafenib capsules, for oral use. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/202806s022lbl.pdf. Accessed July 1, 2022.

1150. Prescribing information: trametinib tablets, for oral use. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204114s024lbl.pdf. Accessed July 1, 2022.

1151. Salama AKS, Li S, Macrae ER, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. J Clin Oncol 2020;38:3895-3904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32758030>.

1152. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. Int J Gynecol Cancer 2011;21:1414-1421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21795985>.

1153. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. J Clin Oncol 1990;8:715-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1690272>.

1154. Gershenson DM, Frazier AL. Conundrums in the management of malignant ovarian germ cell tumors: Toward lessening acute morbidity and late effects of treatment. Gynecol Oncol 2016;143:428-432. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569583>.

1155. Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. Eur J Gynaecol Oncol



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

2004;25:315-320. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15171308>.

1156. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89:391-398. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918171>.

1157. Vazquez I, Rustin GJ. Current controversies in the management of germ cell ovarian tumours. *Curr Opin Oncol* 2013;25:539-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942298>.

1158. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008;34:427-441. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378402>.

1159. Tangir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003;101:251-257. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576247>.

1160. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011;105:493-497. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21772335>.

1161. Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol* 2010;119:48-52. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20599258>.

1162. Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, et al. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:43-50. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466047>.

1163. Billmire DF, Krailo M, Rodriguez-Galindo C, Frazier AL. Reply to G. Mangili et al and C. Lhomme et al. *J Clin Oncol* 2014;32:2816-2817. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071123>.

1164. Lhomme C, Leary A, Uzan C, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I ovarian germ cell tumors: should indications and treatment modalities be different in young girls and adults? *J Clin Oncol* 2014;32:2815-2816. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071130>.

1165. Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, Pignata S. Surveillance policy for stage IA malignant ovarian germ cell tumors in children and young adults. *J Clin Oncol* 2014;32:2814-2815. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071128>.

1166. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;97:489-496. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863149>.

1167. Williams S, Blessing JA, Liao SY, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12:701-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512129>.

1168. Kang H, Kim TJ, Kim WY, et al. Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor. *Gynecol Oncol* 2008;111:106-110. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18656249>.

1169. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 1997;15:2553-2558. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215824>.

1170. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 1998;16:1287-1293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552027>.

1171. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. Cancer 2003;97:1869-1875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673712>.

1172. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. J Clin Oncol 1997;15:1844-1852. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164194>.

1173. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. Lancet 2001;357:739-745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253966>.

1174. Bamias A, Aravantinos G, Kastriotis I, et al. Report of the long-term efficacy of two cycles of adjuvant bleomycin/etoposide/cisplatin in patients with stage I testicular nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): a risk adapted protocol of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Urol Oncol 2011;29:189-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362863>.

1175. Dimopoulos MA, Papadimitriou C, Hamilos G, et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. Gynecol Oncol 2004;95:695-700. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581984>.

1176. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a

trial of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2004;95:496-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581952>.

1177. Reddy Ammakkanavar N, Matei D, Abonour R, Einhorn LH. High-dose chemotherapy for recurrent ovarian germ cell tumors. J Clin Oncol 2015;33:226-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452440>.

1178. Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F. Growing teratoma syndrome of the ovary showing three patterns of metastasis: a case report. Case Rep Oncol 2013;6:544-549. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24348391>.

1179. Matsushita H, Arai K, Fukase M, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary after fertility-sparing surgery and successful pregnancy. Gynecol Obstet Invest 2010;69:221-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068327>.

1180. Amsalem H, Nadjari M, Prus D, et al. Growing teratoma syndrome vs chemotherapeutic retroconversion: case report and review of the literature. Gynecol Oncol 2004;92:357-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751185>.

1181. Djordjevic B, Euscher ED, Malpica A. Growing teratoma syndrome of the ovary: review of literature and first report of a carcinoid tumor arising in a growing teratoma of the ovary. Am J Surg Pathol 2007;31:1913-1918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043048>.

1182. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 2007;357:2277-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046031>.

1183. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J Clin Oncol 2005;23:6549-6555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170162>.

NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

1184. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357:340-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652649>.

1185. Loehrer PJ, Sr., Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-2504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667270>.

1186. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:1859-1863. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919245>.

1187. Nichols CR, Roth BJ, Loehrer PJ, et al. Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. *Semin Oncol* 1994;21:102-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7992061>.

1188. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, et al. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985;56:243-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2988740>.

1189. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:2944-2951. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617526>.

1190. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S42-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341579>.

1191. Wolf J, Brown J. Management of stromal tumors of the ovary. *ASCO Educational Book* 2008:225-228. Available at:

1192. Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging

lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009;113:86-90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19162310>.

1193. Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2003;21:2357-2363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805338>.

1194. Park JY, Jin KL, Kim DY, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2012;125:80-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22210469>.

1195. Gurumurthy M, Bryant A, Shanbhag S. Effectiveness of different treatment modalities for the management of adult-onset granulosa cell tumours of the ovary (primary and recurrent). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD006912. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24753008>.

1196. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;72:131-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10021290>.

1197. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A, et al. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:446-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18494093>.

1198. Teoh D, Freedman R, Soliman PT. Nearly 30 years of treatment for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2010;3:14-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20740152>.

1199. Alhilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN. Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res*



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

2012;38:340-344. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22136798>.

1200. Korach J, Perri T, Beiner M, et al. Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:830-833. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574768>.

1201. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, et al. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 1996;41:393-396. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8799913>.

1202. Tao X, Sood AK, Deavers MT, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2009;114:431-436. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524286>.

1203. Pacaut C, Bourmaud A, Rivoirard R, et al. Uterine and ovary carcinosarcomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy. *Am J Clin Oncol* 2015;38:272-277. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751320>.

1204. George EM, Herzog TJ, Neugut AI, et al. Carcinosarcoma of the ovary: natural history, patterns of treatment, and outcome. *Gynecol Oncol* 2013;131:42-45. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838036>.

1205. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;125:271-277.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155675>.

1206. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:316-324.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362309>.

1207. Jernigan AM, Fader AN, Nutter B, et al. Ovarian carcinosarcoma: effects of cytoreductive status and platinum-based chemotherapy on

survival. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:490508. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23781249>.

1208. Chun KC, Kim JJ, Kim DY, et al. Optimal debulking surgery followed by paclitaxel/platinum chemotherapy is very effective in treating ovarian carcinosarcomas: a single center experience. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:208-214. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968161>.

1209. Brown E, Stewart M, Rye T, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer* 2004;100:2148-2153. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15139057>.

1210. Silasi DA, Illuzzi JL, Kelly MG, et al. Carcinosarcoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:22-29. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17451459>.

1211. Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH, et al. Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed mullerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2002;85:459-463. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12051874>.

1212. Inthasorn P, Beale P, Dalrymple C, Carter J. Malignant mixed mullerian tumour of the ovary: prognostic factor and response of adjuvant platinum-based chemotherapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:61-64. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12755351>.

1213. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Rodriguez N, et al. Carcinosarcoma of the ovary: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2011;121:477-481.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420726>.

1214. Leiser AL, Chi DS, Ishill NM, Tew WP. Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane: the memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Gynecol Oncol* 2007;105:657-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17395252>.

1215. Loizzi V, Cormio G, Camporeale A, et al. Carcinosarcoma of the ovary: analysis of 13 cases and review of the literature. *Oncology*



2011;80:102-106. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677454>.

1216. Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, et al. Carcinosarcoma of the ovary—a case series. *Gynecol Oncol* 2006;100:128-132. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16213011>.

1217. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012;460:237-249. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322322>.

1218. Barakat RR, Benjamin I, Lewis JL, Jr., et al. Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995;59:390-393. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8522261>.

1219. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992;47:150-158. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1468692>.

1220. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2752-2756. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595734>.

1221. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1111-1128. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218568>.

1222. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007;25:2928-2937. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17617524>.

1223. Gilks B, Movahedi-Lankarani S, Baker PM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary or

Fallopian tube: Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition: College of American Pathologists; 2016. Available at:

1224. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell DA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. Protocol web posting date: June 2017: College of American Pathologists; 2017. Available at:

1225. Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S5-8. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25341581>.

1226. Burger CW, Prinssen HM, Baak JP, et al. The management of borderline epithelial tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:181-197. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240673>.

1227. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:951-963. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697684>.

1228. Wingo SN, Knowles LM, Carrick KS, et al. Retrospective cohort study of surgical staging for ovarian low malignant potential tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:e20-22. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647891>.

1229. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990;65:578-585. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297647>.

1230. Shih KK, Zhou QC, Aghajanian C, et al. Patterns of recurrence and role of adjuvant chemotherapy in stage II-IV serous ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2010;119:270-273. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719369>.



NCCN Guidelines Version 2.2023

Cancer ovarian

1231. Sutton GP, Bundy BN, Omura GA, et al. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991;41:230-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1869100>.

1232. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996;78:278-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8674004>.

Discussion
update in
progress