

17. ZHOUBNÝ NOVOTVAR OVARIÍ A TUBY (C56-57)

17.1 Epiteliální

17.1.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Následující doporučení odpovídají konsenzuálním guidelines ESMO-ESGO.

Každá pacientka s epiteliálním zhoubným nádorem vaječníků, tuby nebo peritonea je indikována ke genetické konzultaci a analýze germinálních (event. i somatických) mutací genů BRCA1 a BRCA2. Seznam pracovišť klinické genetiky je dostupný na webu Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP (www.slg.cz).

Chirurgický staging a chirurgická léčba by měla být prováděna s cílem maximální cytoredukce nádorových hmot. Přítomnost nádorového rezidua po chirurgické léčbě je nejvýznamnějším negativním prognostickým faktorem.

Podmínkou potencionálně kurativní chemoterapie je performance status ECOG 0, 1, 2, předpokládaná délka života více než 6 měsíců, interkurentní onemocnění umožňující dodržet kurativní dávku chemoterapie.

17.1.1.1 Stádium IA low grade

dispenzarizace bez adjuvantní chemoterapie (za podmínek úplné stagingové operace včetně systematické pánevní a paraaortální lymfadenektomie)

17.1.1.2 Stadium IB a IC1, IC2, IC3 low grade – aplikace chemoterapie volitelná (3–6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

17.1.1.3 Stadium IA, IB, high grade – indikována aplikace chemoterapie (3–6 cyklů)

paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

17.1.1.4 Stadium IC1, IC2 a IC3 – high grade – indikována adjuvantní chemoterapie (3–6 cyklů)

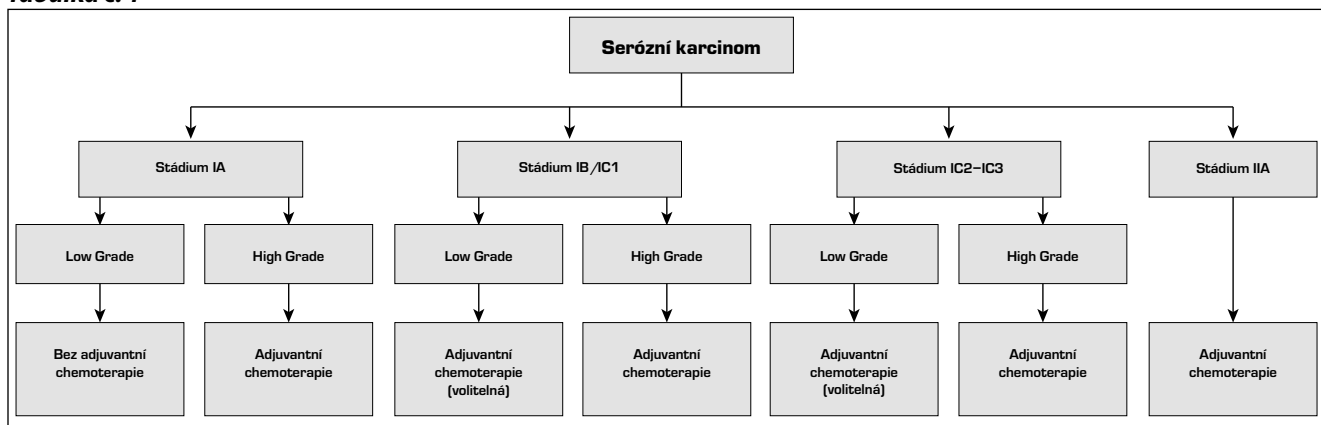
paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy)

Neoadjuvantní chemoterapie je indikována u pacientek ve špatném celkovém stavu, u kterých není aktuálně možný rozsáhlý operační výkon a u pokročilých stadií onemocnění, u kterých je na základě zobrazovacích vyšetření malá pravděpodobnost dosažení optimálního výkonu (žádné makroskopické reziduum nádoru na konci operačního výkonu). Rozhodnutí o operačním výkonu (interval debulking surgery – IDS) zvažovat po 3–4 cyklech.

17.1.1.5 Stadium II, III, IV bez ohledu na grade a histologický typ

Paklitaxel + CBDCA (ev. alternativní režimy), 6–9 cyklů. Ve stádiu IV nebo ve stádiu III s pooperačním reziduem nádoru větším než 1 cm³ je indikováno doplnění kombinace o bevacizumab od 1. nebo 2. pooperačního cyklu (zahájení aplikace nejdříve 4 týdny po operaci), aplikace bevacizumabu po celkovou dobu 12 měsíců nebo do progresu onemocnění či neakceptovatelné toxicity. U III. stadia lze použít IP chemoterapii v případě rezidua menšího než 1 cm (intraperitoneální chemoterapie není vhodná u pacientek s operačními výkony na stěvě v rámci primární cytoredukční operace). Tato léčba by měla být prováděna na pracovištích, která mají s tímto přístupem zkušenosti.

Tabulka č. 1



Doporučená schémata

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
paklitaxel + CBDCA (karboplatina)	175 AUC 5–6	1. 1.	à 3 týdny
paklitaxel weekly CBDCA	80 AUC 5–6	1., 8., 15. 1.	à 1 týden à 3 týdny
paklitaxel cisplatina	175 75	1. 1.	à 3 týdny
docetaxel karboplatina	60–75 AUC 5–6	1. 1.	à 3 týdny à 3 týdny

ICON 7

paklitaxel CBDCA bevacizumab	175 AUC 5–6 7,5 mg/kg	1. 1. 1.	à 3 týdny
------------------------------------	-----------------------------	----------------	-----------

Chemoterapie 6 cyklů, bevacizumab se zahajuje s 1 nebo 2 cyklem chemoterapie tak, aby byl zachován odstup minimálně 4 týdny od operace – délka aplikace 12 měsíců.

Bevacizumab v dávce 7,5 mg/kg má v ČR úhradu v první linii léčby u pacientek ve stadiu IV nebo ve stadiu III s pooperačním reziduem nádoru alespoň 1cm³.

Intraperitoneální chemoterapie

paklitaxel cisplatina paklitaxel	135 75–100 60	1. i.v. infuze 2. i. p. 8. i. p.	ve 24 hod./3 hod. à 3 týdny
--	---------------------	--	------------------------------------

Chemoterapie 6 cyklů

U pacientek starších 65 let nebo ve špatném celkovém stavu či s četnými a závažnými interkurencemi, lze zvážit monoterapii platinovým derivátem nebo kombinovaný weekly režim.

paklitaxel CBDCA	60 AUC 2	1. 1.	à 1 týden à 1 týden
---------------------	-------------	----------	------------------------

Délka aplikace 18. týdnů

P

cisplatina	75–100	1.	à 3 týdny
------------	--------	----	-----------

CBDCA

karboplatina	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
--------------	---------	----	-----------

17.1.2 Chemoterapie jako součást sekundární léčby**17.1.2.1 Pacientky, u nichž není předpoklad odpovědi na léčbu platinovým derivátem**

Zpravidla pacientky, u nichž je recidiva nebo progresse onemocnění diagnostikována v kratším časovém odstupu od předchozí linie s platinovým derivátem, nejčastěji v intervalu kratším než 6 měsíců, nebo pacientky progredující na léčbě platinovým derivátem. Ve II. a dalších liniích lze doporučit léčbu monoterapií nebo kombinaci s bevacizumabem. Chirurgický vstup má pouze paliativní záměr – např. ileózní stav, atd. V této skupině pacientek lze předpokládat přibližně stejnou pravděpodobnost odpovědi na chemoterapii u všech používaných agens. Není doporučovaná monochemoterapie

s platinovým derivátem. U indikovaných pacientek lze očekávat největší benefit při kombinaci s bevacizumabem. Bevacizumab lze kombinovat s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem, nejvhodnější je kombinace s paklitaxelem. Bevacizumab je v této indikaci hrazen pacientkám, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími liniemi chemoterapie.

Doporučený režim pro pacientky nepředléčené bevacizumabem

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
paklitaxel	týdně 80	1., 8., 15., 22.	à 4 týdny
bevacizumab	10 mg/kg	1., 15.	à 4 týdny
topotekan	4	1., 8., 15.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1., 15.	à 4 týdny
topotekan	1,25	1.–5.	à 3 týdny
*bevacizumab	15 mg/kg	1.	à 3 týdny
pegylovaný liposomální doxorubicin	40	1.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1., 15.	à 4 týdny

***O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 3. 2022 rozhodnuto.**

Doporučené režimy u pacientek předléčených bevacizumabem, nebo režimy vyšších linií

- A/ **gemcitabine 800 mg/m² i.v. v týdenním režimu (weekly)**
- B/ **etoposide 50 mg/m² p.o. 10–14 dnů se 14 denní pauzou** (perorální etoposid není t.č. v ČR dostupný)
- C/ **liposomální doxorubicin 50 mg/m² i.v. (interval 28 dnů)**
- D/ **doxorubicin 50 mg/m² i.v. (interval 28 dnů)**
- E/ **docetaxel 100 mg/m² i.v. (interval 21 dnů)**
- F/ **paklitaxel 80mg/m² i.v. v týdenním režimu (weekly)**
- G/ **topotecan 1,5 mg/m² i.v. 1.–5. den (interval 28 dnů)**

17.1.2.2 Pacientky, u nichž je předpoklad odpovědi na léčbu platinovým derivátem

Zpravidla pacientky, u nichž je diagnostikována recidiva/progrese onemocnění po době delší než 6 měsíců od ukončení předchozí linie chemoterapie s platinovým derivátem. Sekundární debulking je doporučovaný při relapsu onemocnění minimálně po 6 měsících od primární léčby (1. recidiva onemocnění), preferovaným postupem je však provedení debulkingu v případě progrese po 12 a více měsících. Prospektivní randomizovaná studie fáze III (AGO DESKTOP III/ENGOT ov20) prokázala benefit sekundárního debulkingu při dosažení nulového pooperačního rezidua (prodloužení PFS i OS). Nejvhodnější k operaci je solitární recidiva u pacientek v dobrém celkovém stavu. Pozitivní tzv. AGO skóre (ECOG PS 0, ascites ≤500 ml, R0 při primární operaci) predikuje dosažení nulového nádorového rezidua s pravděpodobností až 75 % (záleží na zkušenosti pracoviště). U žen s dobrým výkonnostním stavem a/nebo chirurgicky odstraněnou recidivou je chemoterapie potencionálně kurativní. Chemoterapie má potenciál dosažení dlouhodobé remise.

Při rozhodování o typu chemoterapie je nutno zvažovat kvalitu života s ohledem na další toxicitu léčby. Kombinovaná chemoterapie založená na platinovém derivátu v této skupině dosahuje lepších výsledků než monoterapie. Preferovaným režimem je na základě prospektivních randomizovaných studií fáze III kombinace CBDCA + pegylovaný liposomální doxorubicin (CALYPSO) + bevacizumab (AGO-OVAR2.21/ENGOT ov-18). U pacientek dosud neléčených antiangiogenní léčbou je možná kombinace karboplatina/gemcitabin/bevacizumab.

Možné kombinace cytostatik jsou založeny na kombinaci s platinovým derivátem, 6 až 8 cyklů.

Navrhovaná schémata pro relaps onemocnění

	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
Caelyx	30	1.	à 4 týdny
CBDCA	5 AUC	1.	à 4 týdny
paklitaxel	175	1.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel weekly	80	1., 8., 15.	à 1 týden
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
paklitaxel	175	1.	
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
gemcitabin	1000	1., 8.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 4 týdny
docetaxel	60–75	1.	
CBDCA	AUC 5–6	1.	à 3 týdny
Caelyx	30	1.	
*Yondelis (po PLD)	1,1	1.	à 3 týdny

Tento režim je nejvhodnější pro pacientky, které zrelabovaly mezi 6.–12. měsícem po primární terapii.

Doporučené režimy s bevacizumabem

Caelyx	30	1.	
CBDCA AUC	5	1.	à 4 týdny
*bevacizumab	10 mg/kg	1., 15.	
gemcitabin	1000	1., 8.	à 3 týdny
CBDCA	AUC 4	1.	
*bevacizumab	15 mg/kg	1.	

Chemoterapie 6 cyklů a bevacizumab od 1 (event. 2 pooperačního) cyklu chemoterapie do progrese onemocnění.
** V této indikaci nemá dosud bevacizumab v ČR úhradu.*

Režimy pro monoterapii

topotekan	1,5	1.–5.	à 3 týdny
etoposid p.o.	25–50	1.–14.	à 3 týdny
gemcitabin	750–1000	1., 8., 15.	à 4 týdny
CBDCA	5–6 AUC	1.	à 3 týdny
cisplatina	75	1.	à 3 týdny
peglylovaný lipozomální doxorubicin (Caelyx)	50	1.	à 4 týdny
docetaxel	75–100	1.	à 3 týdny
paklitaxel weekly	80	1.	à 1 týden

Režimy 3. a další linie patří do paliativní chemoterapie (založené na cisplatině, karboplatině, doxorubicinu, cyklofosfami-
du, pokud nebyly použity dříve).

17.1.3 Terapie inhibitory PARP

17.1.3.1 Maintenance terapie olaparibem

Každá pacientka s epiteliálním ovariálním karcinomem bez ohledu na věk, histotyp a rodinnou anamnézu je indikována k vyšetření germinálních (gBRCA), případně somatických (sBRCA) mutací genů BRCA1 a BRCA2.

Přípravek Lynparza je indikován:

– v monoterapii k udržovací léčbě dospělých patientek s relabujícím high grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálním tumorem ve II. a vyšší linii s mutací BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou) citlivým na léčbu platinou, u nichž došlo k relapsu onemocnění a které odpovídají (úplně nebo částečně) na chemoterapii založenou na platině. Přípravek Lynparza je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Léčba olaparibem má být zahájena nejpozději 8 týdnů po podání poslední série chemoterapie s platinovým derivátem.

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Lynparza cps.	400		2× denně kontinuálně do progresu
Lynparza tbl.	300		2× denně kontinuálně do progresu

***Tablety jsou v této indikaci hrazeny pouze v síle 150 mg (změna dočasné úhrady od 1.12.2021).**

– k udržovací léčbě u nově diagnostikovaných patientek s pokročilým karcinomem vaječníku, tuby a primárním peritoneálním tumorem, které po chemoterapii na bázi platiny dosáhly odpovědi charakteru PR nebo CR. V registrační studii (SOLO1) byly pacientky léčeny tabletami olaparibu v dávce 300 mg 2× denně.

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Lynparza tbl.	300		2× denně max. 2 roky nebo kontinuálně do progresu při přetrvávající částečné léčebné odpovědi

Lynparza v kombinaci s bevacizumabem je indikována pro:

udržovací léčbu patientek s pokročilým high –grade epiteliálním karcinomem vaječníků, vejcovodu nebo primárním peritoneálním karcinomem (FIGO III a IV), které dosáhly odpovědi (úplnou nebo částečnou) po dokončení první linie chemoterapie na bázi platiny, a které mají potvrzený deficit homologní rekombinace (HRD) definovaný buď mutací BRCA 1, BRCA 2 a/nebo genomovou nestabilitou.

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Lynparza	300		2× denně kontinuálně do PD nebo 2 roky
Bevacizumab*	15 mg/kg		à 3 týdny po dobu 15 měsíců

Dle aktuálních ESMO guidelines je doporučeno testování genomické nestability (HRD), neboť pomocí tohoto testu lze identifikovat podskupinu patientek, které mají nemutovaný typ genu BRCA, avšak mohou mít prospěch z léčby inhibitory PARP [úroveň důkazu I, A]. Nemocné s pozitivitou HRD a objektivní odpovědí na prvoliniovou chemoterapii na bázi platiny s bevacizumabem nebo bez něj by měly podstoupit udržovací léčbu inhibitory PARP, a to buď olaparibem v kombinaci s bevacizumabem (pokud byl podáván zároveň s chemoterapií v 1. linii) nebo niraparibem v monoterapii.

Pozn.: V současnosti v ČR není k dispozici běžně dostupný, ze zdravotního pojištění hrazený, validovaný test pro stanovení HRD.

*** V ČR není bevacizumab v dávce 15 mg/kg v kombinaci s olaparibem (studie PAOLA-1) v této indikaci hrazený ze zdravotního pojištění, v případě indikace je nutné schválení zdravotní pojišťovnou.**

17.1.3.2 Maintenance terapie niraparibem

Přípravek Zejula je indikován bez ohledu na mutační statut (tzn. i u gBRCA nebo sBRCA negativních pacientek):

– jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s pokročilým high grade epiteliálním karcinomem vaječníků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení první linie chemoterapie založené na platině. Jedná se o pacientky nepředléčené bevacizumabem ve výkonnostním stavu PS 0-1. Udržovací terapie by měla být zahájena do 12 týdnů od poslední aplikace chemoterapie. Terapie je hrazena do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity a maximální délka terapie jsou 3 roky (36 měsíců).

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
Zejula cps.	200 nebo 300 mg 300 mg (u pacientek s hmotností ≥ 77 kg a výchozím počtem trombocytů $\geq 150\,000/\mu\text{l}$)		1× denně kontinuálně 3 roky nebo do progresu

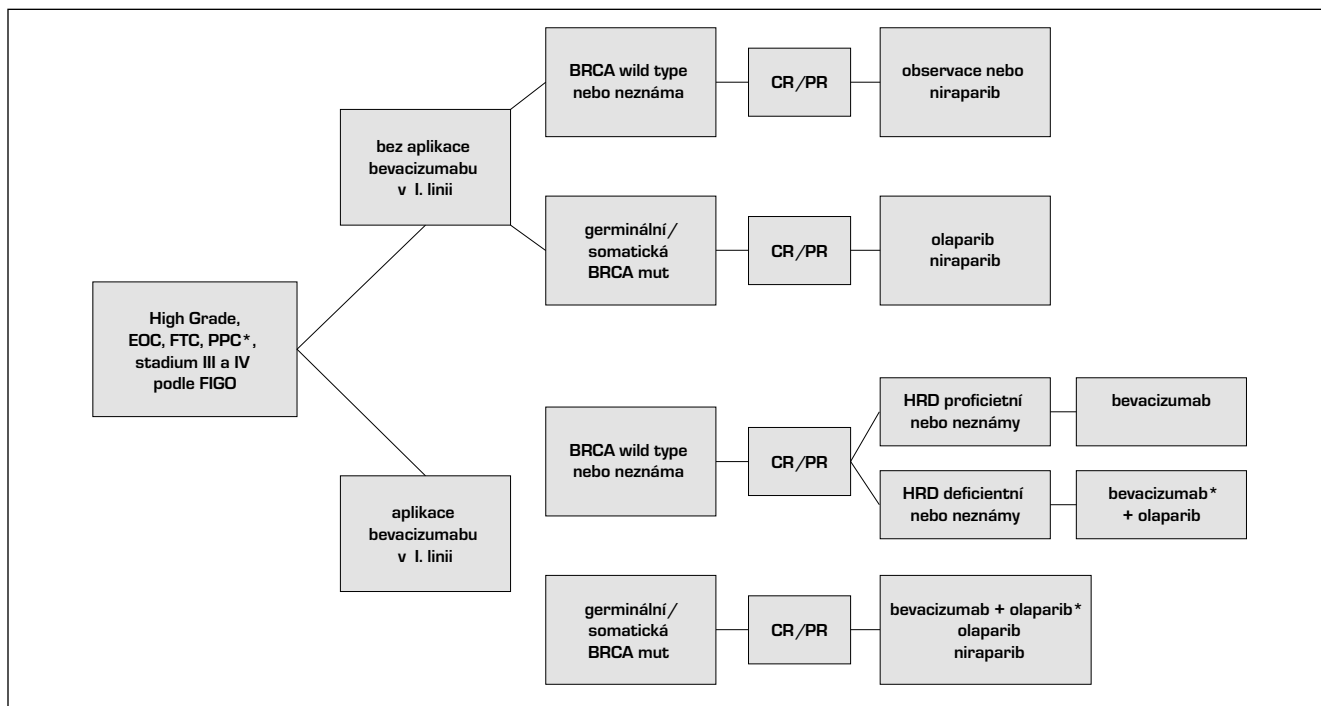
– jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s rekurentním na léčbu platinou senzitivním high-grade serózním epiteliálním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) na chemoterapii založenou na platině.

	dávka (mg)	den aplikace	opakování cyklu
*Zejula cps.	200 nebo 300 mg 300 mg (u pacientek s hmotností ≥ 77 kg a výchozím počtem trombocytů $\geq 150\,000/\mu\text{l}$)		1× denně kontinuálně do progresu

*** V ČR není niraparib v této indikaci hrazený ze zdravotního pojištění, v případě indikace je nutné schválení zdravotní pojišťovnou.**

Poznámka: Germinální mutace jsou testovány ČIA akreditovanými molekulárně-genetickými laboratořemi, somatické mutace jsou testovány Patologickou společností vybranými referenčními laboratořemi.

Rozhodovací algoritmus o volbě udržovací léčby u HG karcinomu ovária



***Tyto indikace nejsou k 17.1.2022 hrazeny z veřejného pojištění**

*EOC—epithelial ovarian cancer, FTC – fallopian tube cancer, PPC – primary peritoneal cancer

17.2 Ostatní epiteliální ovariální ZN

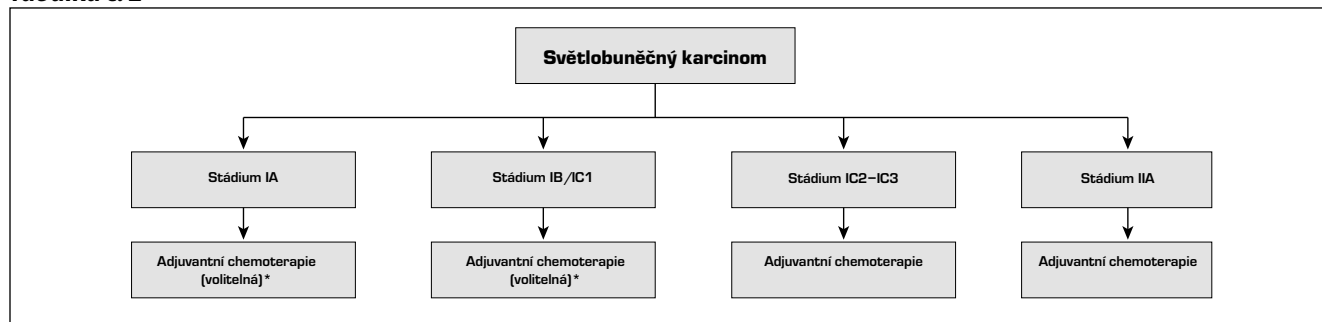
17.2.1 Chemoterapie jako součást primární léčby

Po chirurgické léčbě neepiteliálních ovariálních ZN nutno považovat primární chemoterapii za kurativní. Následující doporučení odpovídají konsenzuálním guidelines ESMO-ESGO.

17.2.1.1 Clear cell karcinomy ovaria

Po kompletním chirurgickém stagingu či radikální operaci je další terapie shodná s high grade epiteliálními karcinomy ovaria.

Tabulka č. 2



*ke zvážení pouze u pacientek s kompletním chirurgickým stagingem

17.2.1.2 Karcinosarkom (Maligní smíšený Mulleriánský tumor)

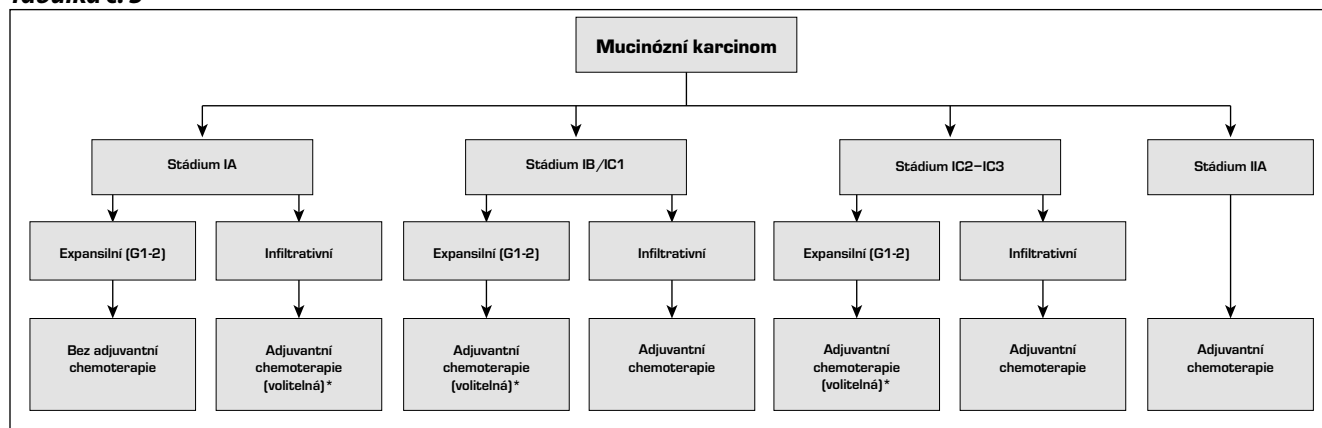
Po kompletním chirurgickém stagingu či radikální operaci je další terapie shodná s high-grade epiteliálními karcinomy ovaria.

Dále lze použít chemoterapeutické režimy: DDP/IFO, CBDCA/IFO, IFO/paklitaxel.

17.2.1.3 Mucinózní karcinom

U tohoto karcinomu by mělo být v rámci stagingových vyšetření provedeno došetření GIT-u (GFS, koloskopie) a stanovení hladiny CEA. U této histologie jde kromě chemoterapie platinový derivát / taxan zvážit i chemoterapii režimem FOLFOX nebo XELOX.

Tabulka č. 3

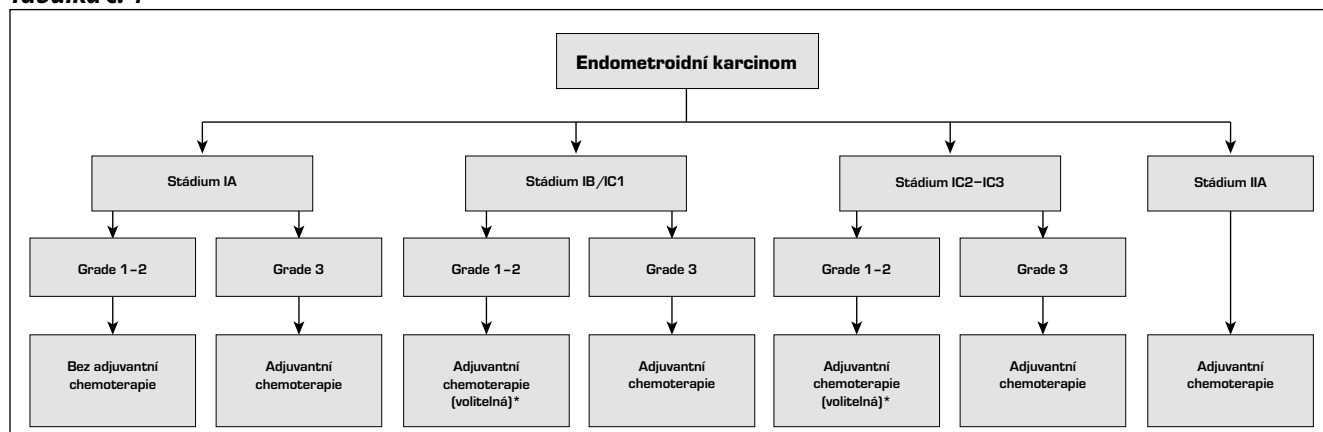


*ke zvážení pouze u pacientek s kompletním chirurgickým stagingem

17.2.1.4 Low grade serózní /endometroidní karcinom

U této histologie lze kromě chemoterapie, která je shodná s režimy používanými u high-grade ovariálních karcinomů, zvážit v případě low grade karcinomů i hormonoterapii – inhibitory aromatázy (anastrozol, letrozol, exemestan), leuprolid acetátem či tamoxifenem.

Tabulka č. 4



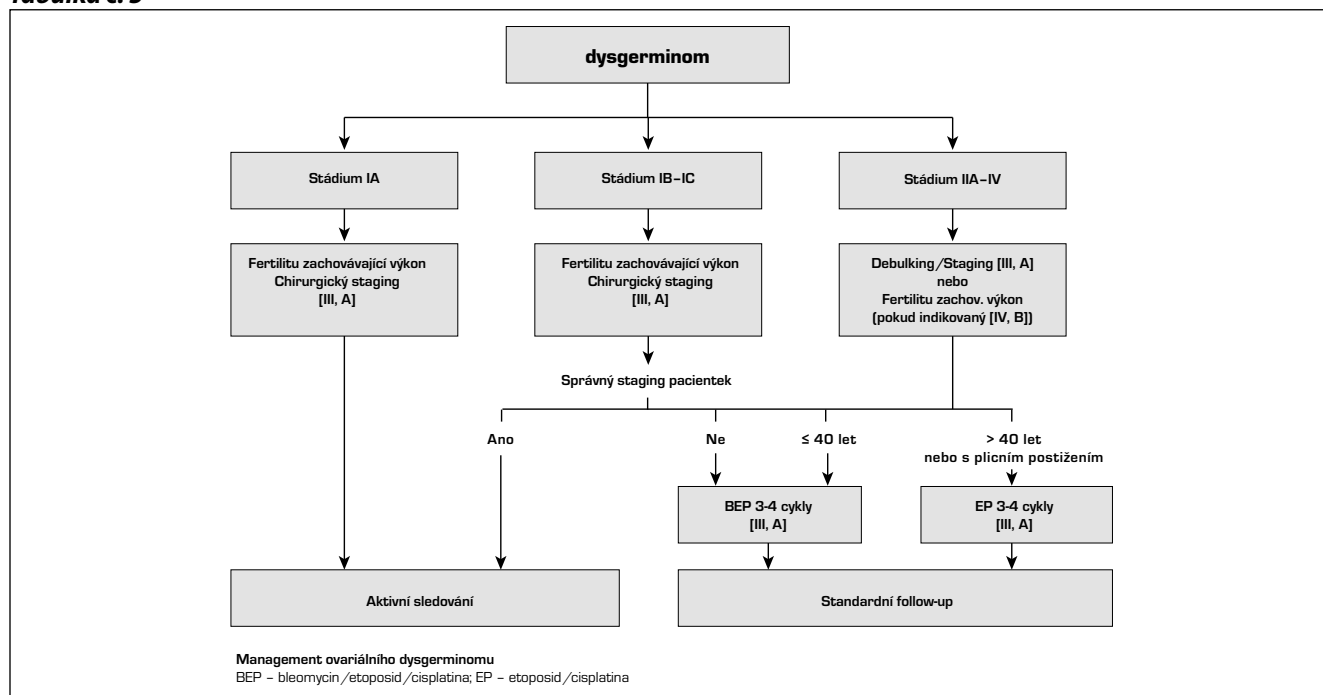
*ke zvážení pouze u pacientek s kompletním chirurgickým stagingem

17.3. Neepiteliální ovariální ZN

17.3.1.1 Germinální ZN

Management terapie dysgerminomu

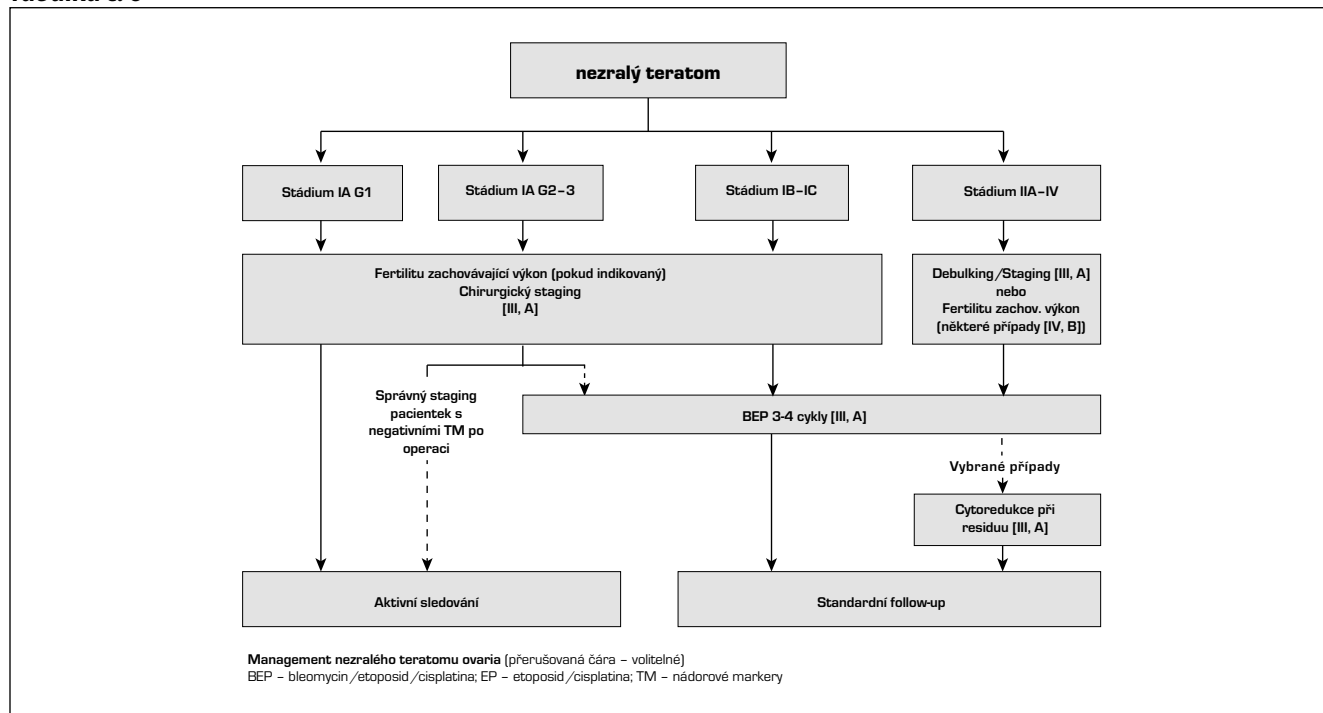
Tabulka č. 5



Aktivní sledování viz tab. č. 11

Management terapie nezralého teratomu

Tabulka č. 6

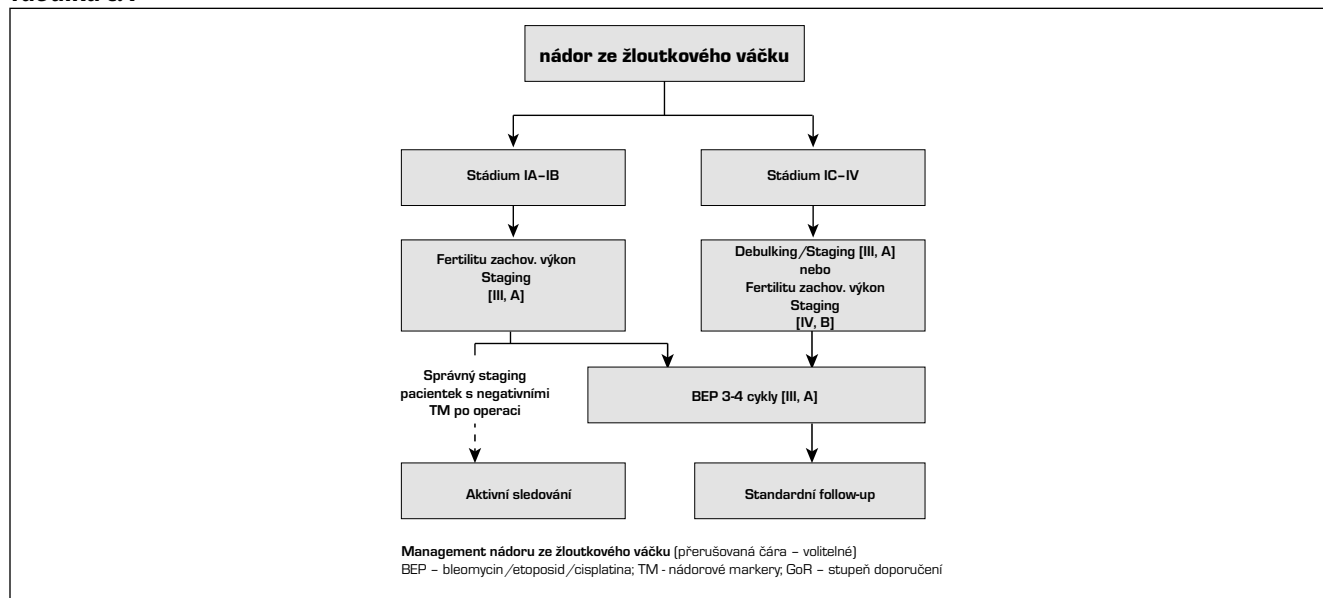


Aktivní sledování viz tab. č. 11

Adjuvantní chemoterapie ve stádiu IA grade 2 a 3 a ve stádiu IB a IC zůstává kontroverzní.

Management tumoru ze žloutkového váčku

Tabulka č. 7



Aktivní sledování viz tab. č. 11

U yolk sac tumorů ve stádiu IA - IB lze zvážit aktivní sledování v případě kompletního stagingu a při negativních pooperačních TM (AFP), ale tento přístup není univerzálně akceptovaný a je nutné ho diskutovat s pacientkou.

Najčastěji používanou kombinovanou chemoterapií u germinálních tumorů je 5 denní BEP.

Standardní adjuvantní terapie

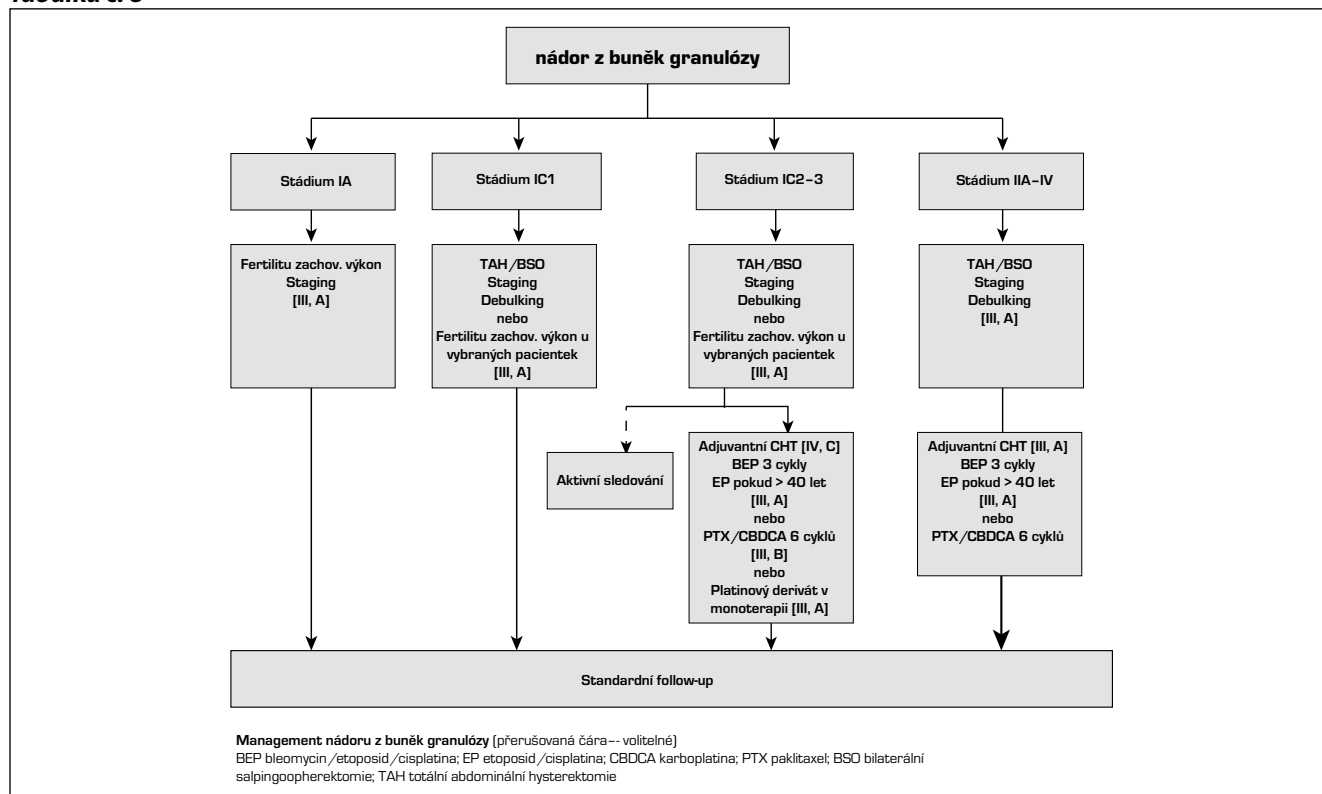
	dávka (mg/m ²)	den aplikace	opakování cyklu
BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	
bleomycin	30 mg	2., 9., 16. nebo 1., 8., 15.	à 3 týdny
EP (etoposid, cisplatina)			
DDP	20	1.–5.	
etoposid	100	1.–5.	à 3 týdny
CE (etoposid, karboplatina)			
etoposid	120	1.–3.	
CBDCA	400	1.	à 4 týdny

Neexistuje standardní doporučení pro rekurentní onemocnění, zejména „salvage“ terapii. Lze zvážit léčbu jako u testiku lárních a/nebo extragonadálních germinálních nádorů [režimy na bázi cisplatiny, ifosfamid, paklitaxelu: Velp (vinblastin, IFO, DDP), TIP (paklitaxel, IFO, DDP), VAC (vinkristin, daktinomycin, cyklofosfamid), paklitaxel/gemcitabin, paklitaxel/ CBD-CA, docetaxel/CBDCA, paklitaxel/IFO]. Pacientky s platina-refrakterním a rezistentním onemocněním mají při recidivě horší prognózu.

17.3.1.2. Nádory ze zárodečných pruhů a stromatu gonád

Management granulosa cell tumorů

Tabulka č. 8



Aktivní sledování viz tab. č. 11

Nejčastěji používané režimy:

- BEP (cisplatina, etoposid, bleomycin), EP (cisplatina, etoposid)
- Paklitaxel/CBDCA (akceptovatelná alternativa režimu BEP/EP)
- CAP (cyklofosfamid, doxorubicin, cisplatina) nebo
- platinový derivát v monoterapii

Bleomycin by neměl být aplikovaný u pacientek starších 40 let nebo u těch, které mají již existující plicní onemocnění

Další alternativní režimy :

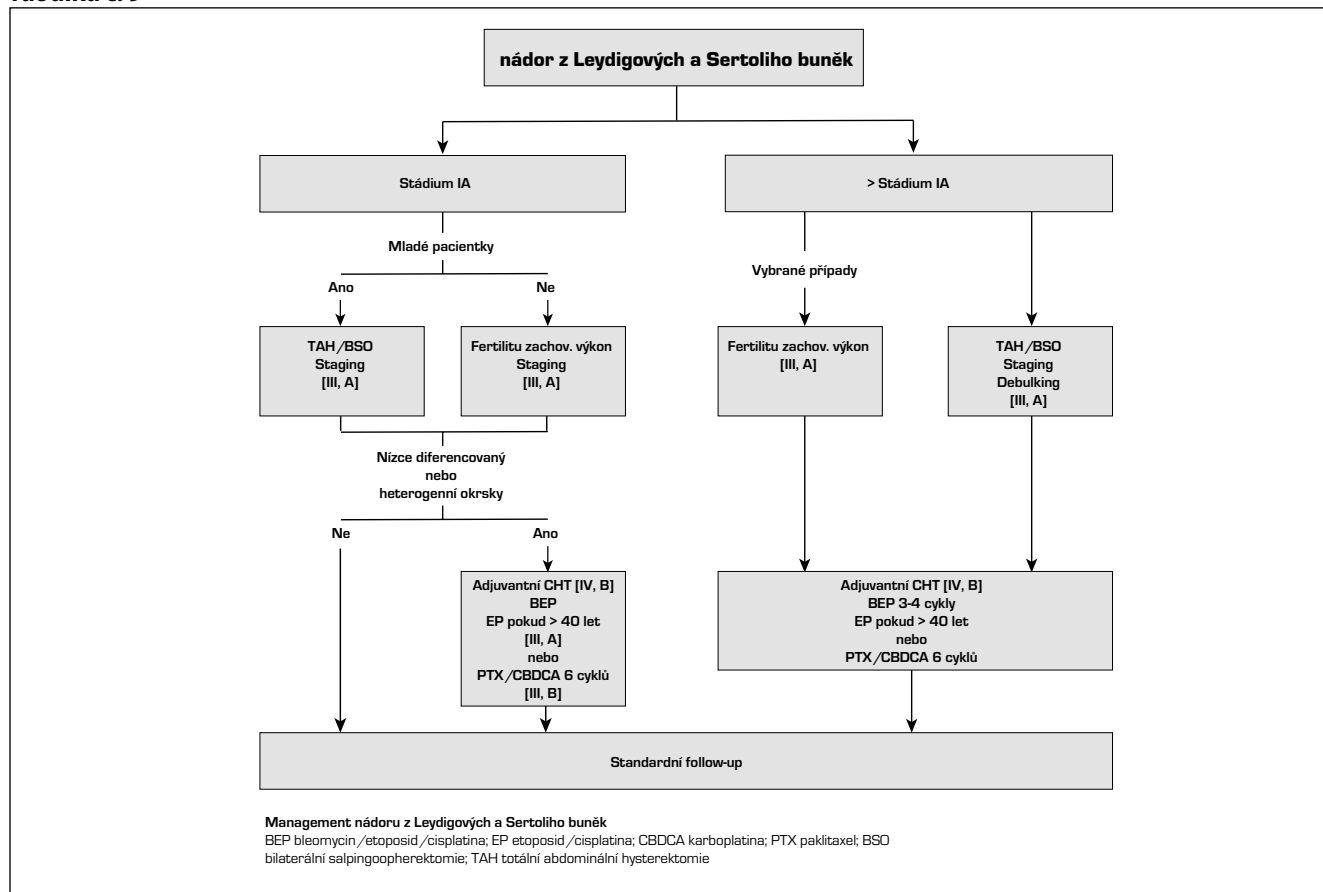
- BIP (cisplatina, ifosfamid, bleomycin)
- paklitaxel / IFO, paklitaxel / gemcitabin

V této indikaci lze v případě recidivy onemocnění u pacientek zvážit i hormonoterapii IA (letrozol, anastrozol), tamoxifen, leuprolin acetát (GnRH analog). V rámci klinických studií je popisovaný i efekt bevacizumabu.

Poznámka: cisplatinu lze v kombinacích nahradit CBDCA v odpovídající dávce

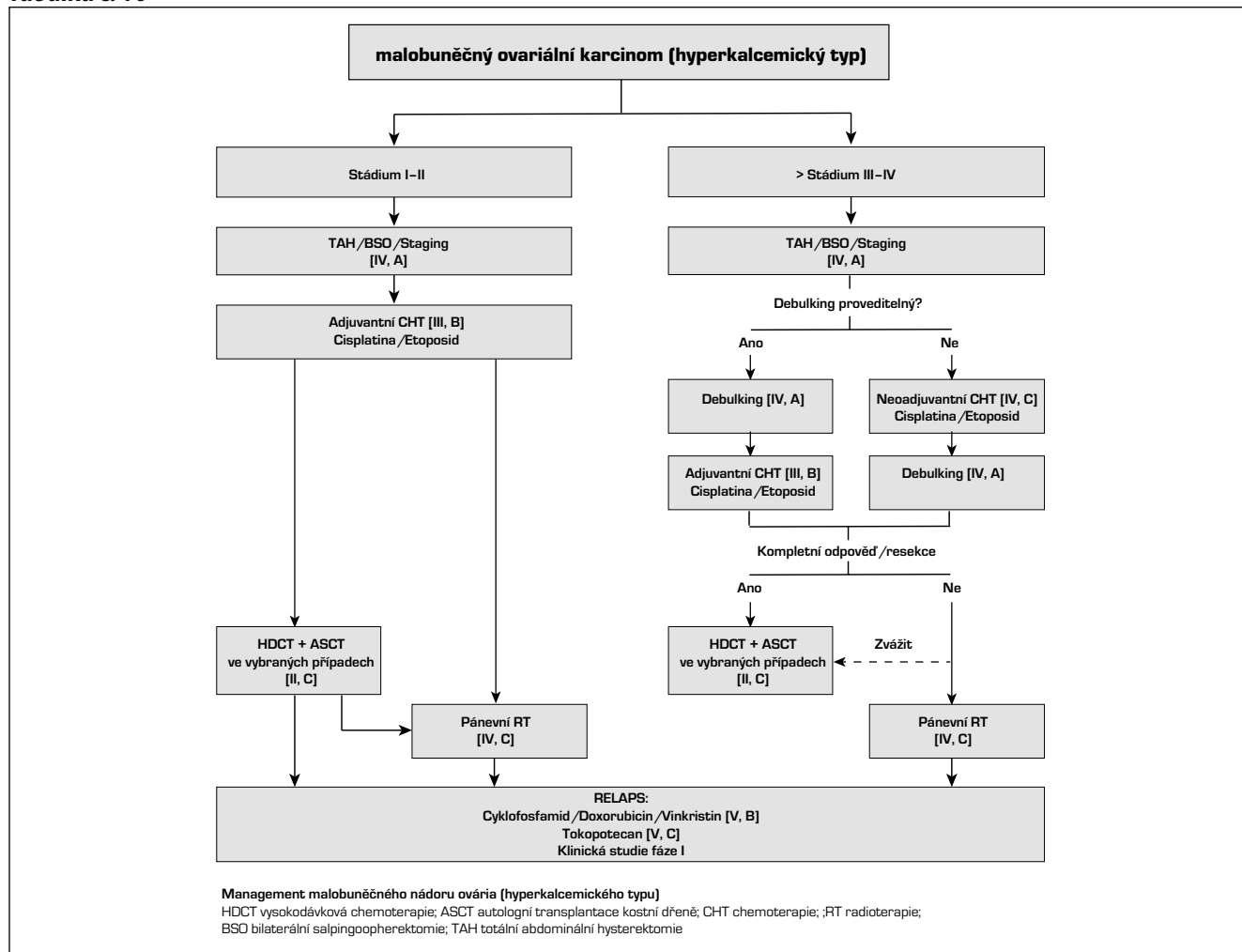
Management tumorů ovaria z Leydigových a Sertoliho buněk

Tabulka č. 9



Management malobuněčného karcinomu ovaria hyperkalcemického typu

Tabulka č. 10



U pacientek, které dosáhly CR po operaci a/nebo chemoterapii je autologní transplantace podpořená high dose chemoterapií spojená s lepším přežíváním. Režimy používané u relabujícího onemocnění zahrnují cyclofosfamid/doxorubicin/vincristin a studie potvrdily i aktivitu CBDCA, paklitaxelu a topotecanu. Jedná se o raritní diagnózu, aktuálně se v rámci terapie používají i PD-L1 inhibitory v kombinaci s chemoterapií.

Aktivní sledování

Tabulka č. 11

	klinické vyšetření	transvaginální UZ	nádorové markery	RTG hrudníku	CT hrudníku, břicha a pánve
1. rok	à 1 měsíc	à 2 měsíce	à 2 týdny (prvních 6 měsíců) poté à 1 měsíc	à 2 měsíce	1. měsíc 3. měsíc 12. měsíc
2. rok	à 2 měsíce	à 4 měsíce	à 2 měsíce	à 4 měsíce	
3. rok	à 3 měsíce	à 6 měsíců	à 3 měsíce	à 6 měsíců	
4. rok	à 4 měsíce		à 4 měsíce	à 8 měsíců	
5.–10. rok	à 6 měsíců		à 6 měsíců	à 12 měsíců	

Literatura:

1. Colombo N et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology* 2019; 30:672-705.
2. Du Bois A et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol.* 2020;38 (15_suppl):6000.
3. Pfisterer et al. HYPERLINK "<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305099/>" Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):699-709.
4. Wagner U et al. Final overall survival results of phase III GCG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients
5. Burger RA et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-83.
6. Peren TJ et al. Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-96.
3. Aghajanian C, 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 Jun 10;30(17):2039-45. (OCEANS).
7. 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.
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.
9. 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.
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. 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.
12. Rose PG. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:18-22.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101:436-440.
18. 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.
19. 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.
20. Vergote I, González-Martín A, Ray-Coquard I, et al; European experts' consensus group. European experts consensus: BRCA/homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2021 Dec 1:S0923-7534(21)04828-6. doi: 10.1016/j.jannonc.2021.11.013. Epub ahead of print. PMID: 34861371.
21. Colombo N, Ledermann JA; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021 Oct;32(10):1300-1303. doi: 10.1016/j.jannonc.2021.07.004. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34293462.