



PRIRUČNIK PROTOKOLA SYSTEMSKE TERAPIJE ZA GINEKOLOŠKE MALIGNITETE



Sadržaj:

• Autori - radna grupa UGOS i UMOS:	4
• Predgovor	4
• Karcinom grlića materice, vulve, vagine	5
• Tumori tela materice karcinom endometrijuma	6
• Sarkomi tela materice	8
• Tumori jajnika	11
• Adjuvantna terapija za rani karcinom	12
• Postoperativna terapija za uznapredovali karcinom jajnika	15
• Rekurentni karcinom jajnika	20
• Platina senzitivni karcinom jajnika	21
• Platina rezistentni/refraktarni	23
• Ne-epitelijalni karcinom jajnika	25
- Bep protokol	27
- Ep protokol	27
• Appendix 1	33
• Appendix 2	34

PRIRUČNIK ZA PRIMENU REŽIMA SISTEMSKE TERAPIJE ZA GINEKOLOŠKE MALIGNITETE

Primena citotoksičnih i ciljanih lekova prema Listi lekova odobrenih od RFZO

Autori - radna grupa UGOS i UMOS:

- prof. dr sci. med. Aljoša Mandić, Institut za onkologiju Vojvodine
- prim. dr sci. med. Ljiljana Stamatović, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
- prim. dr sci. med. Marijana Milović-Kovačević, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
- mr sci. med. Ilinka Todorovska, Klinički centar Niš
- dr Jelena Bojović, Klinički centar Kragujevac

Predgovor

Poštovani,

Udruženja ginekologa onkologa i medikalnih onkologa Srbije, UGOS i UMOS, je pripremila novo dopunjeno izdanje ovog priručnika kojim žele da pomognu zdravstvenim centrima u Srbiji koji se bave sistemskim lečenjem ginekoloških maligniteta da na jednom mestu objedinjeno dobiju informacije o tome šta je trenutno moguće primeniti u našim ustanovama u odnosu na pozitivnu Listu lekova za ovu oblast od strane RFZO-a.

Ovaj Priručnik ne predstavlja Vodič niti Preporuku za lečenje ginekoloških maligniteta jer postoje Nacionalni i Evropski vodiči koji se mogu pronaći na web sajtovima Ministarstva zdravlja Republike Srbije i ESMO/ESGO zvaničnim web sajtovima.

KARCINOM GRLIĆA MATERICE, VULVE, VAGINE*Metastatska bolest, prva linija:*

Citostatik	Doza	Interval
Cisplatin	50-100 mg/m ²	D1

Interval na 21 dan

ILI

Citostatik	Doza	Interval
Cisplatin	70 mg/m ²	D1
Ifosamid	1,5 g/m ²	D1-3

Interval na 21 dan

Napomena: Vulva / vagina

Citostatik	Doza	Interval
Cisplatin	100 mg/m ²	D1
5-FU	1000 mg/m ²	D1-5

Interval na 21 dan

Neuroendokrini karcinom grlića materice:

1.

Citostatik	Doza	Interval
Cisplatin	50 mg/m ²	D1
Etoposid	100 mg/m ²	D1-3

Interval na 21 dan

TUMORI TELA MATERICE

KARCINOM ENDOMETRIJUMA

Sistemska hemioterapija prva linija ili primena sistemske hemioterapije 3-4 ciklusa u sekvenci sa RT, ako je u pitanju III stadijum ili II stadijum visokog rizika

Napomena: Endometrioidni / Clear cell

Citostatik	Doza	Interval
Cisplatin	60 mg/m ²	D1
Doxorubicin	60 mg/m ²	D1

Interval na 21 dan

Rekurentna bolest

1.

Citostatik	Doza	Interval
Cisplatin	60 mg/m ²	D1

Interval na 21 dan

2.

Citostatik	Doza	Interval
Carboplatin	5-6 AUC	D1

Interval na 21 dan

3. Hormonska terapija

Globalni vodiči predviđaju primenu hormonske terapije: za metastatski/rekurentni karcinom tela materice (2A). U ovom momentu navedeni terapijski režimi nisu na pozitivnoj listi RFZO za navedene indikacije, ali se mogu razmotriti individualno pri čemu se pažljivo razmatra odnos potencijalne koristi i neželjenih efekata.

1. Medroxyprogesterone acetate
2. Medroxyprogesterone acetate/tamoxifen (naizmenično)
3. Levonogestrel intrauterino(IUD) u selektovanim situacijama u cilju očuvanja fertiliteta
4. Aromataza inhibitori
5. Tamoxifen
6. Fulvestrant

SARKOMI TELA MATERICE**LEIOMIOSARKOM**

Citostatik	Doza	Interval
Doxorubicin	60-75 mg/m ²	D1

Interval na 21 dan

REKURENTNI

1.

Citostatik	Doza	Interval
Doxorubicin	60 mg/m ²	D1- bolus
MESNA	600 mg/m ²	IV u 100ml NaCl preko 15 min
Ifosfamid	5000mg/m ²	IV u 3L NaCl sa MESNa 2500 mg/m ² 24 h infuzija. Totalnu dozi Ifosfamida jednako podeliti na 3x po 1 L rastvora i svaka L teče 8 h. Totalnu dozu MESNe podeliti jednako u 2x 1L I svaka litra rastvora preko Y-kanile ide sa Ifosfamidom i teče preko 12h
MESNA	1250mg/m ²	IV u 1 L infuzije teče preko 12h
Furosemid	30mg	IV u 16tom i 28om satu infuzija

Interval na 21 dan

2.

Citostatik	Doza	Interval
Dakarbazin	1,2 g/m ²	D1

Interval na 21 dan

3.

Citostatik	Doza	Interval
Doxorubicin	60 mg/m ²	D1- bolus
Dacarbazin	850 mg/m ²	IV u 500-1000ml NaCl preko 1-2 sata

Interval 21 dan (Maximalan totalna doza Doksorubicina 360mg/m²)

KARCINOSARKOM

1.

Citostatik	Doza	Interval
Cisplatin	20 mg/m ²	D1-4
Ifosfamid	1,5 g/m ²	D1-4

Interval na 21 dan

2.

Citostatik	Doza	Interval
Cisplatin	60 mg/m ²	D1
Doxorubicin	60 mg/m ²	D1

Interval na 21 dan

3.

Citostatik	Doza	Interval
Ifosfamid	1,5 g/m ²	D1-5

Interval 21 dan

4.

Citostatik	Doza	Interval
Dakarbazin	1,2 g/m ²	D1

Interval 21 dan

TUMORI JAJNIKA

EPITELIJALNI KARCINOM JAJNIKA

Napomena: Rani karcinom jajnika I-IIA indikovana adjuvantna hemioterapija, osim kod kompletno stadiranih pacijentkinja sa:

- Low grade serozni FIGO: IA
- Grade 1 i 2 endometrioidni FIGO: IA
- Grade 1 i 2 mucinozni FIGO: IA (ekspanzilna invazija-nedestruktivna invazija strome)

Mucinozni karcinomi koji poseduju nedestruktivnu invaziju strome imaju značajno niži rizik od metastaziranja u odnosu na mucinozne tumore koji pokazuju osobine infiltrativne invazije.

Nejasan je benefit adjuvantne hemioterapije kod pacijentkinja kompletno stadiranih:

- Clear cell IA I FIGO: IB/C
- Grade 1 i 2 endometrioidni FIGO: IB/C

- Low grade serozni FIGO: I B/C
- Grade 1 i 2 mucinozni FIGO: IC (nedestruktivna invazija strome)
- Mucinozni FIGO I A (infiltrativna invazija)

ADJUVANTNA TERAPIJA ZA RANI KARCINOM

1.

Citostatik	Doza	Interval
Carboplatin	5-6 AUC	D1

Interval na 21 dan, **Napomena:** 6 ciklusa

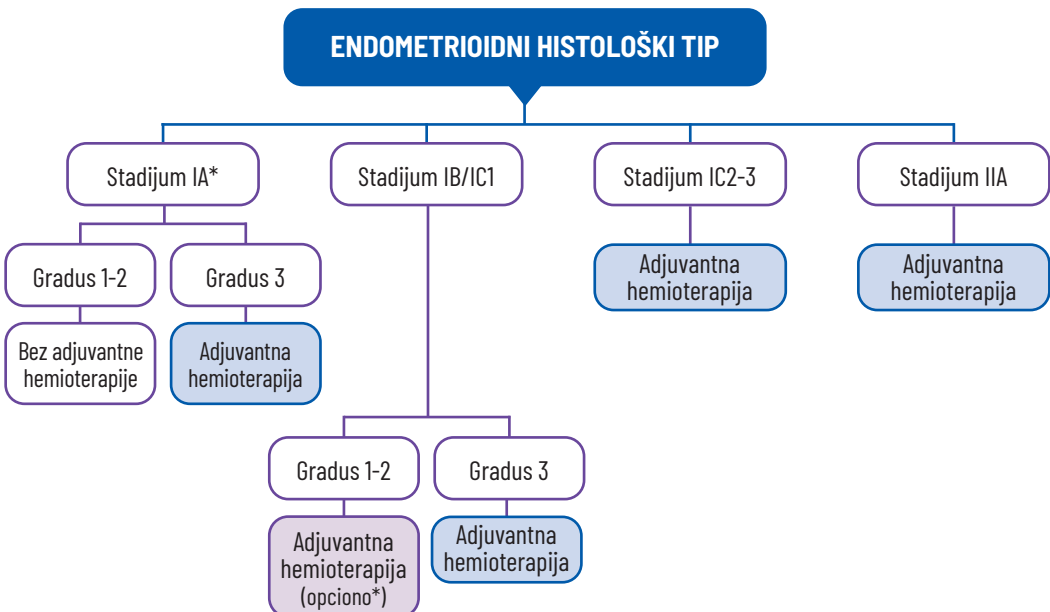
2.

Citostatik	Doza	Interval
Carboplatin	5-6 AUC	D1
Paclitaxel	175 mg/m ²	D1

Interval na 21 dan; **Napomena:** 6 ciklusa

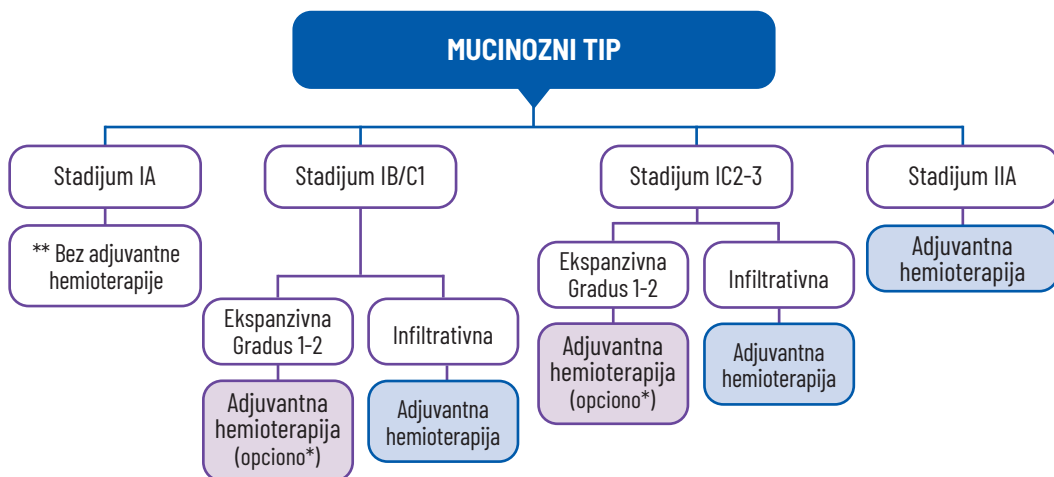
Šematski prikaz indikacija za adjuvantnu terapiju kod ranog epitelijalnog karcinoma jajnika:

Shema 1.¹



* Smatra se da adjuvantna hemioterapija nije potrebna, samo kod pacijentkinja koje su kompletno hirurški stadirane

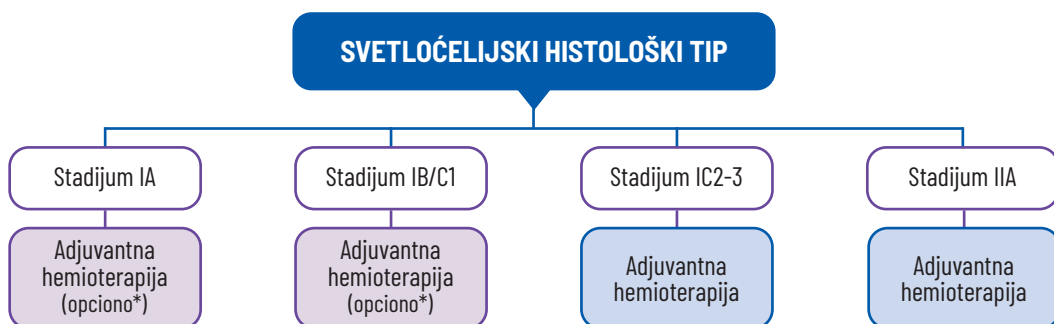
Schema 2.¹



* Razmotriti nedavanje adjuvantne hemioterapije samo za pacijentkinje koje su kompletno hirurški stadirane

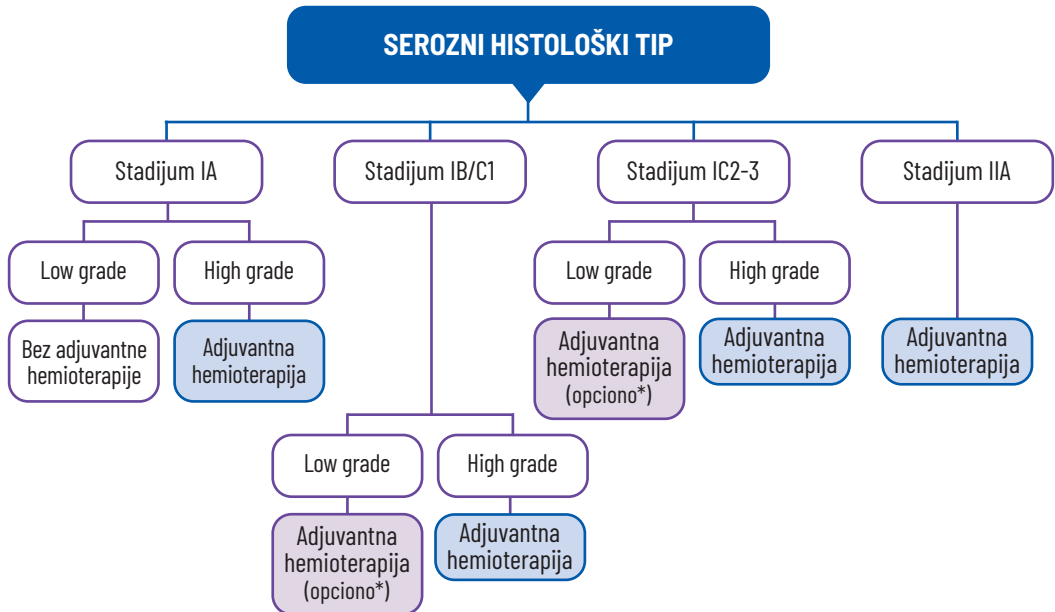
** Opciono hemioterapija za stadijum IA mucinoznog infiltrativnog karcinoma

Schema 3.¹



* Razmotriti nedavanje adjuvantne hemioterapije samo za pacijentkinje koje su kompletno hirurški stadirane.

Shema 4.



* Razmotriti nedavanje adjuvantne hemioterapije samo za pacijentkinje koje su kompletno hirurški stadirane

POSTOPERATIVNA TERAPIJA ZA UZNAPREDOVALI KARCINOM JAJNIKA

1.

Citostatik	Doza	Interval
Carboplatin	5-6 AUC	D1
Paclitaxel	175 mg/m ²	D1

Interval na 21 dan; 6 ciklusa

Lek	Doza	Interval
Olaparib	Tablete 300mg x 2	Kontinuitet do progresije bolesti, neprihvatljive toksičnosti ili do 2 godine ukoliko nema radioloških dokaza bolesti

Napomena: Indikacija za administraciju olapariba u terapiji održavanja prema registraciji.

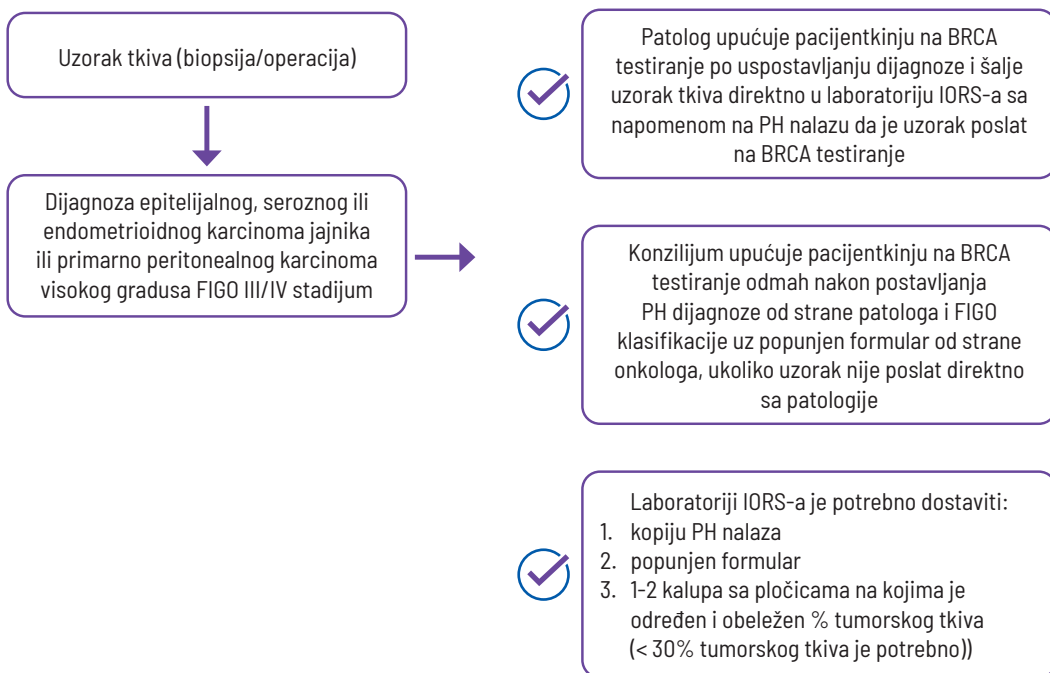
Službeni glasnik

(uslovi koje propisuje Republički fond za zdravstveno osiguranje):

Kao monoterapija u terapiji održavanja kod odraslih pacijentkinja sa novodijagnostikovanim uznapredovalim (FIGO stadijum III i IV) seroznim/endometroidnim epitelijalnim karcinomom jajnika, jajovoda ili primarno peritonealnim karcinomom, visokog stepena, pozitivnim na mutacije gena BRCA 1 ili 2 (geminativne i/ili somatske) koji su ostvarile odgovor (potpun ili delimičan) nakon završetka prve linije hemioterapije bazirane na platini (C56; C57; C48).

Preporuka je da se započne terapija održavanja olaparibom unutar 8 nedelja od poslednje doze hemioterapije bazirane na platini.

Procedura upućivanja pacijentkinja na BRCA testiranje pre prve linije adjuvantne hemioterapije



Napomena: Kod pacijentkinja koje imaju indikaciju za terapiju bevacizumabom rezultati testiranja mutacije BRCA gena moraju biti dostavljeni najkasnije do 3. serije hemioterapije Taxol/Carboplatine. U međuvremenu ordinarijus paralelno priprema i šalje dokumentaciju za RFZO Komisiju za primenu bevacizumaba i olapariba kod karcinoma jajnika. O dokumentaciji za odobrenje primene bevacizumaba centri su upoznati od 2018. godine.

PARP inhibitori: zbrinjavanje hematoloških neželjenih dejstava

Neželjeno dejstvo	Gradus 1	Gradus 2	Gradus ≥ 3
Anemija	Pratiti	Razmotriti nastavak terapije te nastaviti sa smanjenom dozom kada se postigne gradus ≤ 1	Razmotriti transfuziju; nastaviti terapiju te nastaviti sa smanjenom dozom kada se postigne gradus ≤ 1
Neutropenija	Pratiti	Razmotriti nastavak terapije te nastaviti sa smanjenom dozom kada se postigne gradus ≤ 1	Nastaviti terapiju te nastaviti sa smanjenom dozom kada se postigne gradus ≤ 1
Trombocitopenija*	Pratiti	Nastaviti terapiju te nastaviti sa smanjenom dozom kada se postigne gradus ≤ 1	Nastaviti terapiju te nastaviti sa smanjenom dozom kada se postigne gradus ≤ 1

*Posebna razmatranja kod Nirapariba; pratiti nedeljno; ukoliko je broj trombocita $< 100\ 000\mu/l$, održavati, nastaviti sa istom ili smanjenom dozom; ukoliko je broj trombocita $< 75\ 000\mu/l$, nastaviti sa smanjenom dozom

PARP inhibitori: zbrinjavanje nehematoloških neželjenih dejstava

Neželjeno dejstvo	Vreme početka	Nefarmakološka preporuka	Farmakološka preporuka
Zamor	Najviša frekvencija 0-1 mesec od započinjanja terapije; najniža frekvencija $>1-3$ meseca od započinjanja terapije	Vežbanje Bihevioralna kognitivna terapija Terapija masažom	Metilfenidat
Mučnina	Najviša frekvencija 0-1 mesec od započinjanja terapije; najniža frekvencija $>1-3$ meseca od započinjanja terapije	Uputiti pacijente da uzimaju PARP inhibitore pre spavanja; Uputiti pacijente da uzimaju lakše obroke ili užinu 30-60 minuta pre upotrebe lekova	Profilatički antiemetik (npr. 5-HT ₃ antagonist) 30-60 minuta pre upotrebe leka
Dijareja	Obično nastupa u prvih 4-6 nedelja tretmana	Savetovati pacijentima da se obrate lekaru ukoliko imaju: - Povećanje broja stolica od 4-6 dnevno preko granice normale (gradus 2) - Dijareju koja ograničava aktivnosti svakodnevnog života	Loperamid po potrebi

*Olaparib je jedini registrovan PARP inhibitor u Srbiji

Modifikacije doze za neželjene reakcije

Preporučeno smanjenje doze je 250 mg dva puta dnevno (jedna tableta od 150 mg i jedna tableta od 100 mg). Ako je potrebno dodatno smanjenje doze, smanjite dozu na 200 mg dva puta dnevno (dve tablete od 100 mg).

Doziranje, raspored i interakcije leka olaparib

a) Modifikacija doze za istovremenu upotrebu sa inhibitorima CYP3A

Doziranje	Jačina tablete	Veličina tablete	Metabolizam	Izbegavati	Oprez
Početna doza 300 mg 2 puta dnevno	150 mg tablete	14 mm	Supstrat: CYP3A	Jaki/umereni CYP3A induktori	Jaki/umereni CYP3A induktori
Prva redukcija: 250 mg 2 puta dnevno					Jak inhibitor: 100 mg 2 puta dnevno
Druga redukcija: 200 mg 2 puta dnevno	100 mg tablete				Umereni inhibitor: 150 mg 2 puta dnevno

Nakon što se inhibitor prekine tokom 3 do 5 poluživota eliminacije, nastavite sa dozom olapariba uzetom pre početka primene inhibitora CYP3A

b) Modifikacija doze za oštećenje bubrega

Doziranje	Jačina tablete	Veličina tablete	Izbegavati	Prilagođavanje doze
Početna doza 300 mg 2 puta dnevno	150 mg tablete	14 mm	Teško oštećenje bubrega (CCr ≤ 30 mL/min)	Umereno oštećenje bubrega (CCr 31-50 mL/min): 200 mg 2 puta dnevno
Prva redukcija: 250 mg 2 puta dnevno				Blago oštećenje bubrega (CCr 51-80 mL/min): Bez prilagođavanja doze
Druga redukcija: 200 mg 2 puta dnevno	100 mg tablete			

2.

Citostatik	Doza	Interval
Carboplatin	5-6 AUC	D1
Paclitaxel	175 mg/m ²	D1
Bevacizumab	7,5 mg/kg	D1

Interval na 21 dan; 6 ciklusa

Napomena: Indikacija za primenu bevacizumaba u adjuvantnom, postoperativnom ili neoadjuvantnom pristupu i terapiji održavanja do godinu dana prema registraciji.

Službeni glasnik**(uslovi koje propisuje Republički fond za zdravstveno osiguranje):**

Bevacizumab je odobren uz standardnu hemioterapiju karboplatinom i paklitakselom za ovarijalne karcinome FIGO stadijuma IIIC (suboptimalno operisani i inoperabilni) i FIGO stadijuma IV, karcinome jajovoda i primarne peritonealne karcinome, za pacijentkinje dobrog opšteg stanja PS 0-1, bez značajnih komorbiditeta i bez infiltracije crevnih vijuga (C56; C57; C48).

U prvoj liniji terapije paclitaxel-carboplatin ± bevacizumab je standard lečenja, ali se može primeniti nedeljna aplikacija platine i/ili paclitaxela u navedenoj indikaciji.

Bioški agens	Doza	Interval
Bevacizumab	7,5 mg/kg	D1

Interval na 21 dan; do 17 ciklusa

REKURENTNI KARCINOM JAJNIKA**Šta definiše platina senzitivnost?**

Platina senzitivnost se koristi za planiranje terapije u rekurentnoj bolesti epitelijalnog karcinoma jajnika.

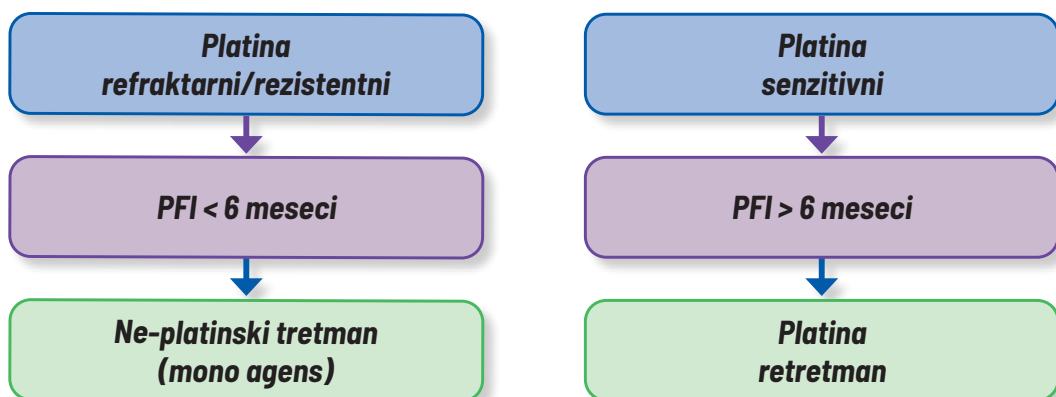
PFI (platinum-free interval) je najvažniji indikator u klasifikovanju tumora na platina-senzitivne ili rezistentne bazirano na cut-off periodu od 6 meseci u odnosu na datum poslednje platina-bazirane terapije, odnosno pacijentkinje koje relapsiraju tokom platina-bazirane hemioterapije ili nakon iste do ukupno 6 meseci nakon poslednje primenjene platine, se smatraju rezistentnim na platinske režime.

Ukoliko je do relapsa ili progresije došlo nakon više od 6 meseci u odnosu na datum poslednje hemioterapije bazirane na platini, pacijentkinje se smatraju platina-senzitivnim i kod navedenih pacijentkinja bi trebalo da se primeni neki od platinskih režima u daljem toku lečenja.

Navedena definicija platina-senzitivnosti se donekle izmenila 2015. tokom održavanja "The Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference (OCCC) of the GCIg", ali se ona i dalje koristi u kliničkoj praksi.

Pacijentkinje koje su lečene platina-baziranom terapijom u 2. i narednim linijama bi trebalo da primaju olaparib, kao terapiju održavanja nakon postignutog odgovora na hemioterapiju, ukoliko su zadovoljena dva kriterijuma:

- dokazana BRCA 1 ili 2 pozitivnost
- parcijalni ili kompletan odgovor na primenjen retreatman platina-bazirane terapije - minimum 4 ciklusa



PLATINA SENZITIVNI KARCINOM JAJNIKA

1.

Citostatik	Doza	Interval
Carboplatin	5-6 AUC	D1
Paclitaxel	175 mg/m ²	D1

Interval na 21 dan; 6 ciklusa

2.

D1

Citostatik	Doza	Interval
Gemcitabin	1000 mg/m ²	IV u 250 ml NaCl rastvora preko 30 minuta
Carboplatin*	AUC 4/5	IV u 250 ml 5% Glukoze preko 60 minuta

*Kod pretretiranih pacijentkinja koristiti AUC 4

D8

Citostatik	Doza	Interval
Gemcitabin	1000 mg/m ²	IV u 250 ml NaCl rastvora preko 30 minuta

*Ciklus ponoviti na 21 dan 6-10 ciklusa do 8 ciklusa

Opciono:

2.

Citostatik	Doza	Interval
Carboplatin	5-6 AUC	D1

Interval na 21 dan; 6 ciklusa

Lek	Doza	Interval
Olaparib	Tablete 300mg x 2	Kontinuitet do progresije ili neprihvatljive toksičnosti

Napomena: Indikacija za administraciju olapariba u terapiji održavanja prema registraciji.**Službeni glasnik****(uslovi koje propisuje Republički fond za zdravstveno osiguranje):**

Kao monoterapija u terapiji održavanja kod odraslih pacijentkinja sa relapsirajućim, osetljivim na platinu i pozitivnim na BRCA mutacije (germinativne i/ili somatske) seroznim/endometrioidnim epitelijalnim karcinomom jajnika visokog stepena, karcinoma jajovoda ili primarnim peritonealnim karcinomom, koje su postigle odgovor (potpun ili delimičan) na neku od narednih linija hemioterapije zasnovane na platini (C56; C57; C48).

Preporuka je da se započne terapija održavanja olaparibom unutar 8 nedelja od poslednje doze hemioterapije bazirane na platini.

Procedura upućivanja pacijentkinja na BRCA testiranje na relapsu bolesti

Platina senzitivni relaps epitelijalnog, seroznog ili endometrioidnog karcinoma jajnika ili primarno peritonealnog karcinoma visokog gradusa FIGO III/IV



Konzilijum donosi odluku o BRCA testiranju i onkolog popunjava formular za BRCA testiranje



Laboratoriji IORS-a je potrebno dostaviti:

4. kopiju konzilijarne odluke
5. kopiju PH nalaza
6. popunjen formular
7. 1-2 kalupa sa pločicama na kojima je određen i obeležen % tumorskog tkiva (< 30% tumorskog tkiva je potrebno)
8. uzorak krvi

PLATINA REZISTENTNI/REFRAKTARNI

1.

Citostatik	Doza	Interval
Paclitaxel (nedeljni)	80 mg/m ²	D1 D8 D15

Interval na 21/28 dan; 4 ciklusa

2. AC protokol

Citostatik	Doza	Interval
Endoxan	500 mg/m ²	D1 q 3 weeks
DOX	60 mg/m ²	D1 q 3 weeks

Interval na 21 dan

3.

Citostatik	Doza	Interval
Gemcitabin D1 i D8	1000 mg/m ²	IV u 250 ml NaCl rastvora preko 30 minuta

Interval na 21 dan

Citostatik	Doza	Interval
Etoposid tbl 50 mg per os	1X1 ili 2X1	7-14 dana Ciklus od 21 dan za do 6 ciklusa Razmotrite terapiju od 7-10 dana za prvi ciklus, a zatim se doza može produžiti na 14 dana dužine ciklusa ili prema uputstvima specijaliste onkologije

Na 21 dan do 6 ciklusa

Citostatik	Doza	Interval
Etoposid i.v.	100 mg	D1-5

Na 21 dan, **Napomena:** Otežano podnošenje per os rute administracije

Citostatik	Doza	Interval
Etoposid i.v.	130 mg/m ²	D1-3

Na 21 dan, **Napomena:** Otežano podnošenje per os rute administracije

3.

Citostatik	Doza	Interval
Alkeran	12mg per os	D1-5
Pronison	50mg per os	D1-5

Interval na 21 dan

NE-EPITELIJALNI KARCINOM JAJNIKA**Tabela 1.** WHO , 2014 klasifikacija Germ cell tumora

Dysgerminoma
 Yolk sac tumour
 Embryonal carcinoma
 Non-gestational choriocarcinoma
 Mature teratoma
 Immature teratoma
 Mixed germ cell tumour

GCT, germ cell tumour; WHO, World Health Organization.

Tabela 2. WHO, 2014 klasifikacija sex-cord stromal tumora i steroid cell tumora

Pure stromal tumours

Fibroma

Cellular fibroma

Thecoma

Luteinized thecoma associated with sclerosing peritonitis

Fibrosarcoma

Sclerosing stromal tumour

Signet-ring stromal tumour

Microcystic stromal tumour

Leydig cell tumour

Steroid cell tumour

Steroid cell tumour, malignant

Pure sex cord tumours

Adult granulosa cell tumour

Juvenile granulosa cell tumour

Sertoli cell tumours

Sex cord tumour with annular tubules

Mixed sex cord-stromal tumours

Sertoli-Leydig cell tumours

Well differentiated

Moderately differentiated

With heterologous elements

Poorly differentiated

With heterologous elements

Retiform

With heterologous elements

Sex cord-stromal tumours, NOS

NOS, not otherwise specified; SCST, sex cord-stromal tumour; WHO, World Health Organization.

Dysgerminoma

Stadijum IA dysgerminoma bi trebalo lečiti isključivo hirurgijom [III, A]. Stepenn recidiva u ovoj grupi pacijentkinja je relativno nizak (15%–25%). Potreba za adjuvantnom hemioterapijom u stadijumima IA G2–G3 i IB–IC je još uvek kontroverzna.

Sex cord-stromal tumours (SCSTs)

Većina SCSTs (60%–95%) su dijagnostikovani u ranom stadijumu bolesti. Stadijum IA granulosa cell tumora ima odličnu prognozu nakon primenjene hirurgije i ne zahteva primenu adjuvantne terapije [III, A]. Neki autori sugerišu primenu adjuvantne terapije za juvenilne granulosa tumore Ic [IV, B]; Istovremeno većina relapsa nastaje kod pacijentkinja sa adultnim granulosa cell tumorima (AGCT) stadijuma IC2 u odnosu na IC1, te se kod njih primena adjuvantne hemioterapije može razmotriti. Najčešće korišćen protokol je BEP kombinacija [III, A].

BEP PROTOKOL

Citostatik	Doza	Interval
Cisplatin	20 mg/m ² /dan	D1-5
Etoposid	100 mg/m ² /dan	D1-5
Bleomycin	30 units/wk IV	D1, D8, D15

Interval na 21 dan, 3 ciklusa ili 4 za pacijentkinje koje imaju bulky rezidualnu bolest nakon hirurgije

EP PROTOKOL

Citostatik	Doza	Interval
Cisplatin	20 mg/m ²	D1-5
Etoposid	100 mg/m ²	D1-5

Interval na 21 dan

Trajanje u odnosu na rizičnu grupu:

Adjuvantna: 2 ciklusa BEP (do 180 jedinica bleomicina) ili 3 ciklusa EP

Niskorizični: 3 ciklusa BEP (do 270 jedinica bleomicina) ili 4 ciklusa EP

Intermedijarni: 3 ciklusa BEP (do 270 jedinica bleomicina) + 1 ciklus EP

Visokorizični: 4 ciklusa BEP (do 360 jedinica bleomicina)

Taxol/Karboplatin protokol:

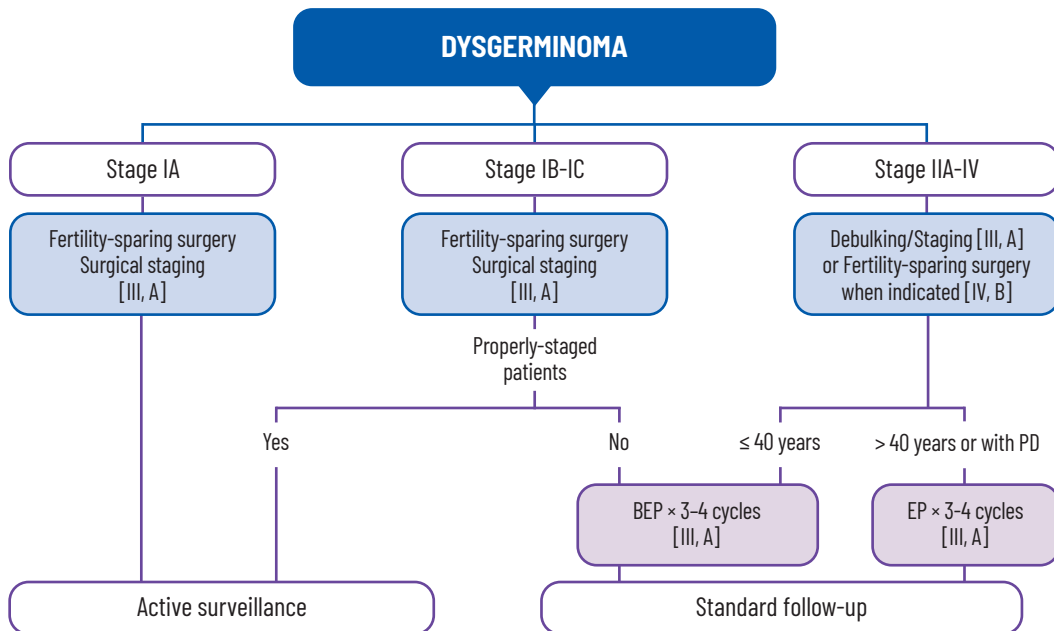
Citostatik	Doza	Interval
Carboplatin	5-6 AUC	D1
Paclitaxel	175 mg/m ²	D1

Interval na 21 dan; 6 ciklusa

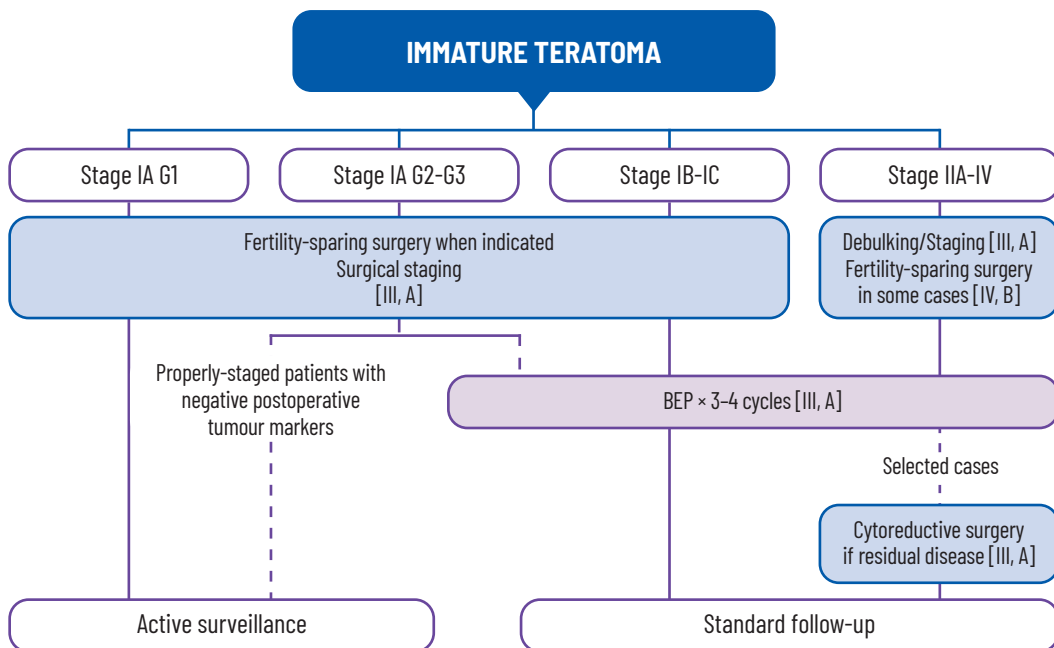
Šematski prikaz indikacija za adjuvantnu terapiju kod ne-epitelijalnih tumora jajnika:

REF. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†Ray-Coquard, I. et al. 2018. Annals of Oncology, Volume 29, iv1 - iv18

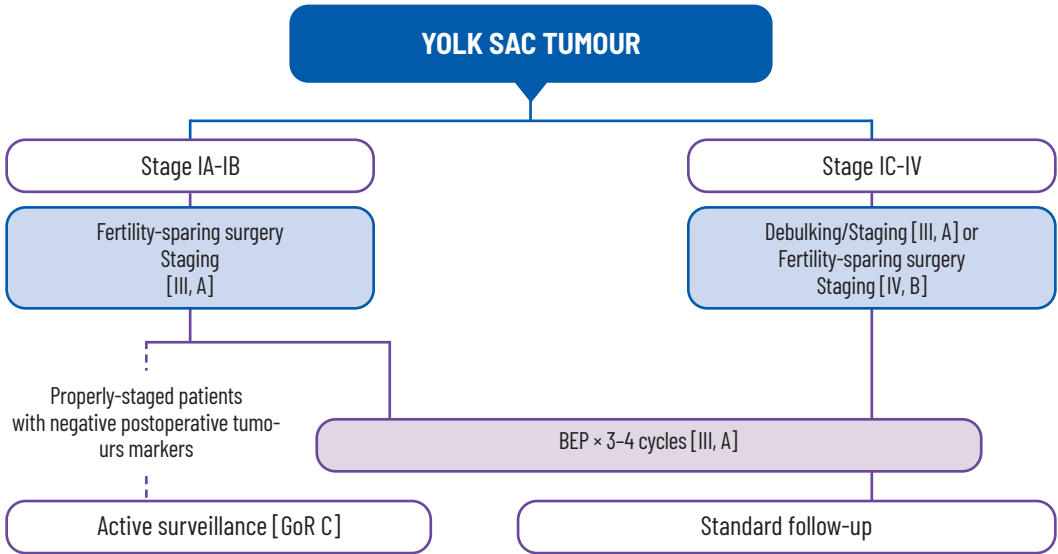
Shema 1 A. Tretman Germ cell tumora



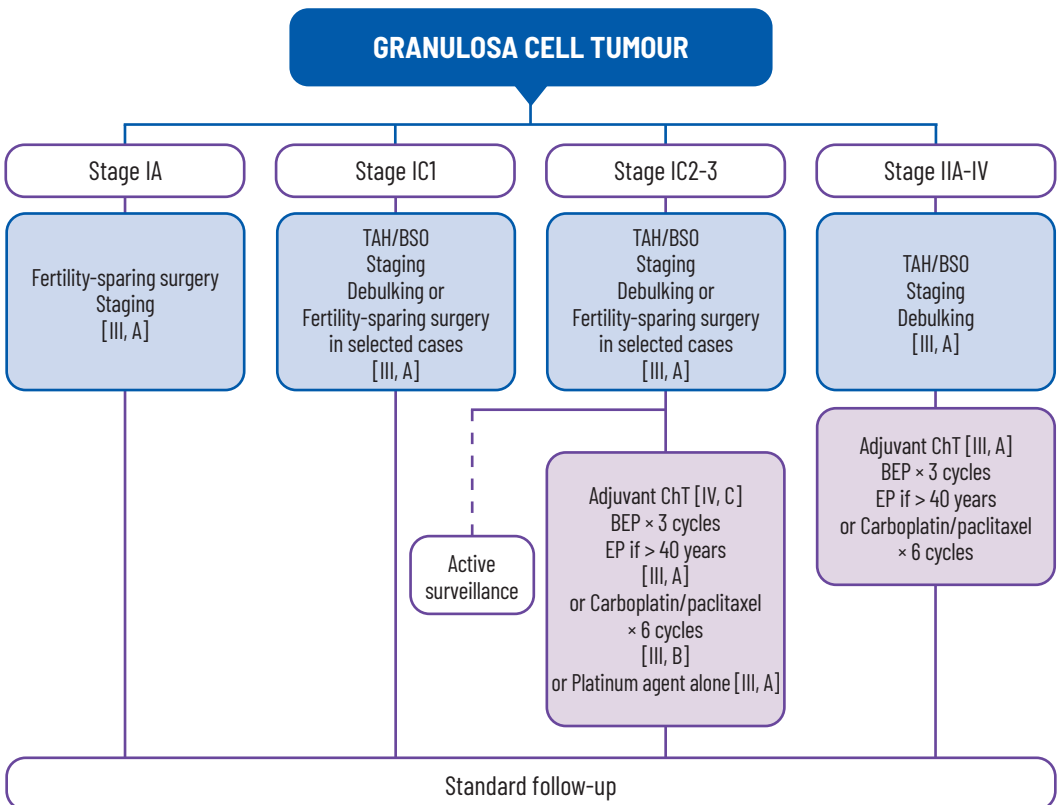
Shema 1 B. Tretman Germ cell tumora



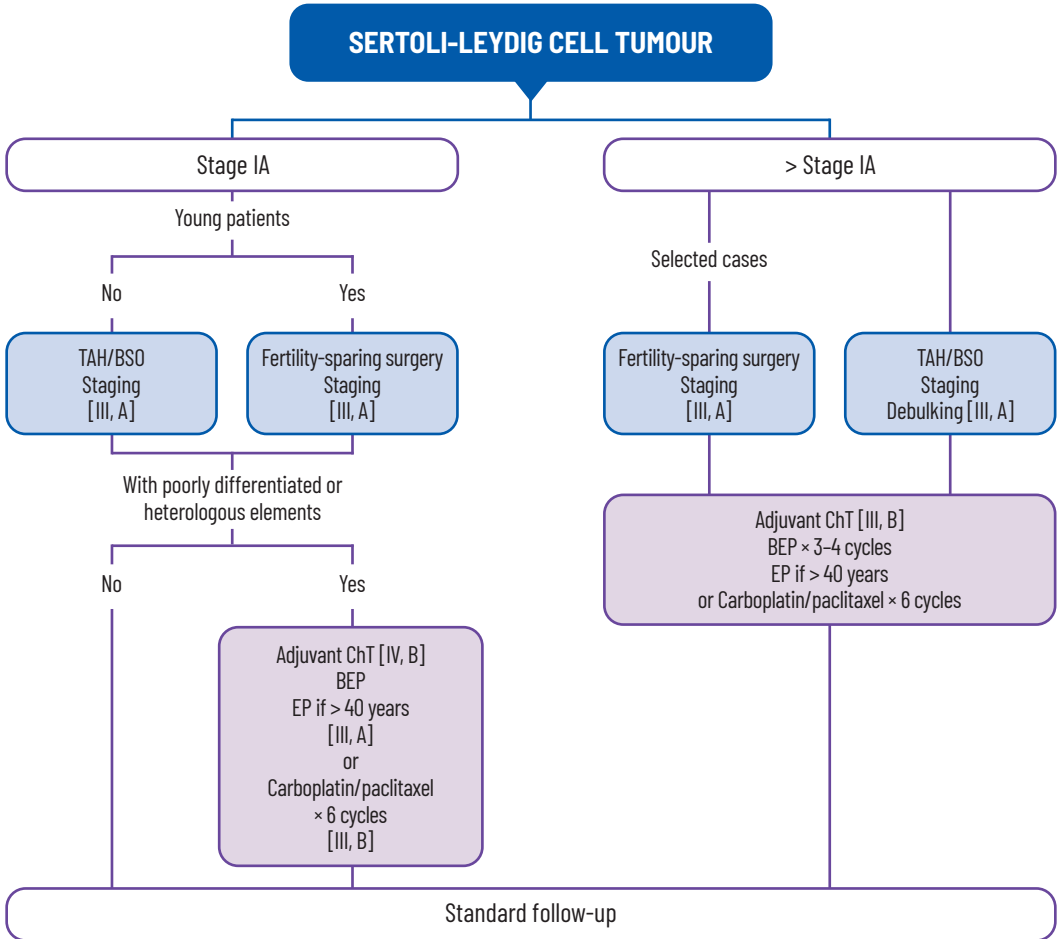
Shema 1 C. Tretman Germ cell tumora



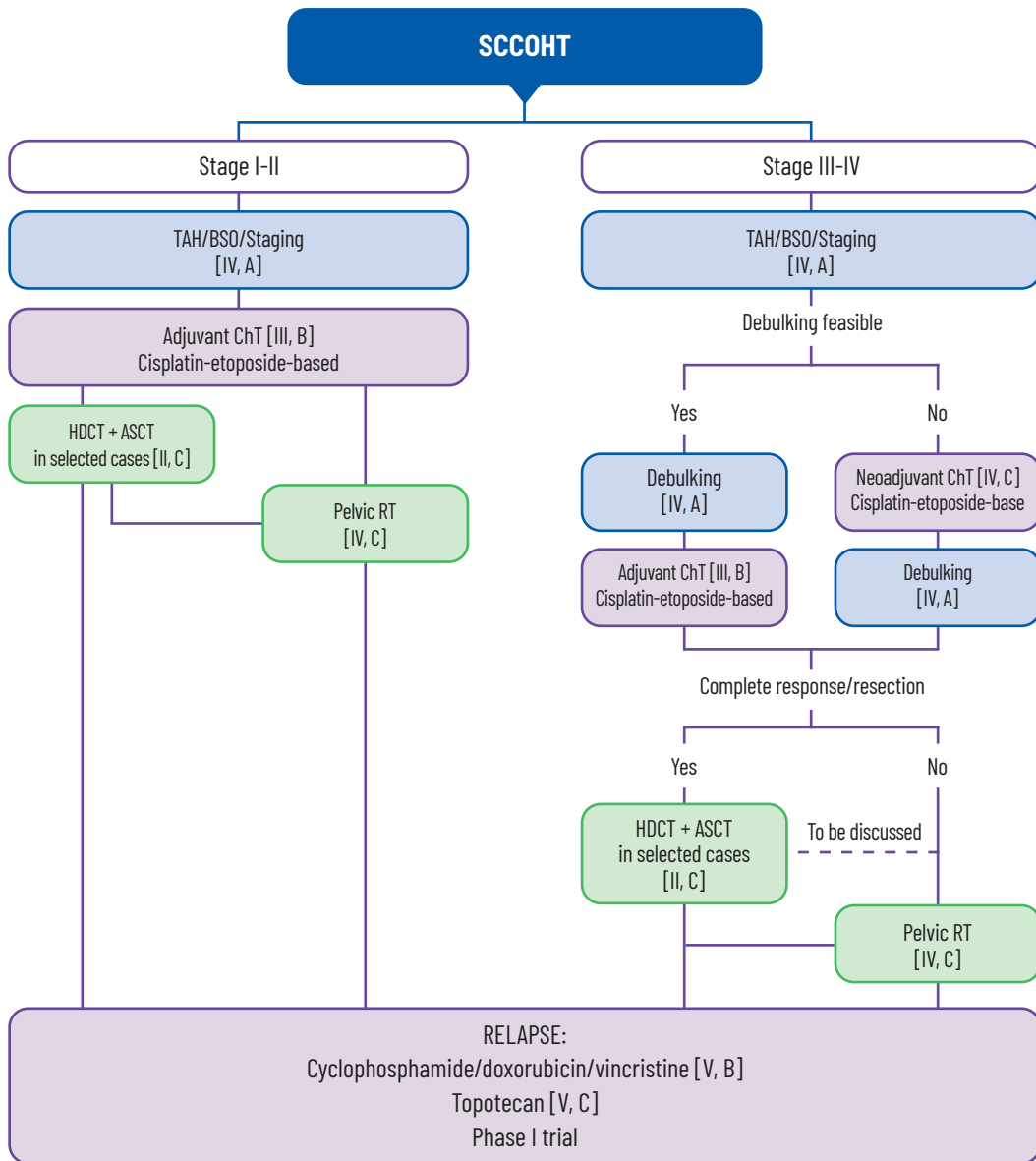
Shema 2 A. Tretman SCST



Shema 2 B. Tretman SCST



Shema 3. Tretman Small cell carcinomas of the ovary hypercalcemic type



APPENDIX 1.**Emetogeni potencijal citostatika**

	Intravenska hemioterapija	Oralna hemioterapija	
Visoko emetogeni	Kombinacija antraciklina/ ciklofosfamida Karmustin Cisplatin	Ciklofosamid >1500 mg/m ² Dakarbazin Mehloretramine Streptozin	Heksametilmelamin Prokarbazin
Umereno emetogeni	Alemtuzumab Azacitidin Bendamustin Karboplatin Klofarabin Ciklofosamid <1500 mg/m ² Citarabin >1000 mg/m ² Daunorubicin Doksorubicin	Epirubicin Idarubicin Ifosamid Irinotekan Oksaliplatin Romidepsin Temozolomid Tiotepa Trabektedin	Bosutinib Ceritinib Krizotinib Ciklofosamid Imatinib Temozolomid Vinorelbin
Nisko emetogeni	Aflibercept Belinostat Blinatumomab Bortezomib Brentuksimab Kabazitaksel Karfilzomib Katumaksumab Cetuksimab Citarabin <1000 mg/m ² Docetaksel Eribulin Etopozid 5- fluorouracil Gemcitabin	Ipilimumab Iksabepilon Metotreksat Mitomicin Mitoksantron Nab-paklitaksel Paklitaksel Panitumumab Pametreksed Pegilovani doksorubicin Pertuzumab Temsirolimus Topotekan Trastuzumab-emtanzin Vinflunin	Afatinib Aksatinib Kapecitabin Dabrafenib Dasatinib Everolimus Etopozid Fludarabin Ibrutinib Idelalisib Lapatinib Lenalidimid Olaparib Nikotinb Pazobanib Regorafenib Sunitinib Tegafur uracil Talidomid Vandetanib Vorinostat

	Intravenska hemioterapija	Oralna hemioterapija
Minimalno emetogeni	Bevacizumab Bleomicin Busulfan 2-hlorodeoksiadenozin Kladribin Fludarabin Nivolumab Ofatumumab	Pembrolizumab Piskantron Pralatreksat Rituksimab Trastuzumab Vinblastin Vinkristin Vinorelbin Hlorambucil Erlotinib Gefitinib Hidroksiurea Melfalan Metrotreksat L-fenilalanin mustard Pomalidomid Ruksolitinib Sorafenib 6 - tioguanin Vemurafenib Vismodegib

APPENDIX 2.**Antiemetski protokoli za različite emetogene režime**

Referenca: Antiemetics - ASCO Guideline Update, J Clin Oncol 38:2782-2797. 2020 by American Society of Clinical Oncology

APPENDIX 2a.**Antiemetski protokol za visoko emetogene režime**

PRE HEMIOTERAPIJE Za prevenciju akutne mučnine i povraćanja kod visoko emetogene terapije	POSLE HEMIOTERAPIJE Za prevenciju odložene mučnine i povraćanja kod visoko emetogene terapije
<p>NK-1 ANTAGONISTA</p> <ul style="list-style-type: none"> • aprepitant 125 mg p.o. • fosaprepitant <p>• netupitant 300 mg/ palonosetron 0.5 mg p.o.(NEPA)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>deksametazon 8 to 12 mg p.o.</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>5-HT3 ANTAGONISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ondansetron 8 mg p.o. • granisetron 1 mg p.o. • palonosetron 0.5 mg p.o. <p style="text-align: center;">+</p> <p>olanzapine 5 do 10 mg p.o.</p>	<p>NK-1 ANTAGONISTA</p> <p>Aprepitant 80 mg p.o. dnevno drugog i trećeg dana (ako je aprepitant dat prvog dana)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Deksametazon</p> <p>4 mg p.o dva puta dnevno D2-D4</p> <p style="text-align: center;">+/-</p> <p>ANTIEMETIK "PO POTREBI" (ako se ne daje olanzapin):</p> <ul style="list-style-type: none"> • prochlorperazin 10 mg p.o. svakih 6 sati po potrebi 3-4 dana ili • metoklopramid 10 - 20 mg p.o svakih 4-6 sati po potrebi 3-4 dana <p style="text-align: center;">+/-</p> <p>olanzapin 5 - 10 mg p.o. dnevno drugog do četvrtog dana (ako je olanzapin korišćen na dan 1; ne koristiti prochlorperazin ili metoklopramid)</p>

APPENDIX 2b.

Antiemetski protokoli za umereno emetogene režime

PRE HEMIOTERAPIJE Za prevenciju akutne mučnine i povraćanja kod umereno emetogene terapije	POSLE HEMIOTERAPIJE Za prevenciju odložene mučnine i povraćanja kod umereno emetogene terapije
<p>5-HT3 ANTAGONISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ondansetron 8 mg p.o. ili • granisetron 1 mg p.o. ili • palonosetron 0.5 mg p.o. <p style="text-align: center;">+</p> <p>deksametazon 8- 12 mg p.o.</p>	<p>Deksametazon</p> <p>4 mg p.o dva puta dnevno drugog do četvrtog dana terapije +/-</p> <p>ANTIEMETIK "PO POTREBI"</p> <ul style="list-style-type: none"> • prochlorperazin 10 mg p.o. svakih 6 sati po potrebi 3-4 dana ILI • metoklopramid 10 - 20 mg p.o svakih 4-6 sati po potrebi 3-4 dana

APPENDIX 2c.

Antiemetski protokoli za nisko emetogene režime

PRE HEMIOTERAPIJE Za prevenciju akutne mučnine i povraćanja kod nisko emetogene terapije	POSLE HEMIOTERAPIJE Za prevenciju odložene mučnine i povraćanja kod nisko emetogene terapije
<p>5-HT3 ANTAGONISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ondansetron 8 mg p.o.ili • granisetron 1 mg p.o. ili • palonosetron 0.5 mg p.o. <p style="text-align: center;">ili</p> <p>deksametazon 8 mg p.o.</p>	<p>Nema rutinske profilakse</p>

APPENDIX 3.

Protokoli koji su registrovani u Evropi i regionu za ginekološke malignitete - ESMO

<https://oncologypro.esmo.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>



Izradu priručnika podržala:

