

## บทที่

## 3

## แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบัน ทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วย โรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนการจ่ายชดเชยค่าบริการกรณีค่าใช้จ่ายสูงสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ โดยกำหนด Protocol เพื่อการเบิกจ่ายตามแนวทางการรักษาของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติฉบับล่าสุด ซึ่งผ่านการพิจารณาโดยผู้เชี่ยวชาญในสาขาที่เกี่ยวข้อง

มะเร็งรังไข่เป็นมะเร็งที่มีพยาธิวิทยาหลากหลาย แนวทางการรักษา นี้จะได้นำเสนอเฉพาะการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ชนิด Epithelial Ovarian Cancer, Ovarian Low Malignant Potential (Borderline Epithelial Ovarian Tumors), Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMT), Malignant Germ Cell Tumors และ Malignant Sex Cord-Stromal Tumors การเรียบเรียงในการนำเสนออาศัยข้อมูลทางวิชาการเชิงประจักษ์ (evidence-based) รวมทั้งความเหมาะสมที่จะนำมาปฏิบัติในประเทศไทย แนวทางการรักษา ในเอกสารนี้ไม่ได้รวมถึงการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งรังไข่ที่ไม่ทราบระยะของโรค และผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

**หมายเหตุ:** แนวทางการรักษา นี้ใช้การแบ่งระยะของมะเร็งรังไข่ตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2018 (ตารางที่ 1) คำแนะนำ (level of recommendation) อยู่ที่ระดับ 2A นอกจากจะระบุระดับอื่นไว้ในวงเล็บ

## ตารางที่ 1 : การแบ่งระยะ (staging) ของมะเร็งรังไข่ตาม International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2018

Stage	Definition
I	Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)
IA	Tumor limited to 1 ovary (capsule intact) or fallopian tube; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings
IB	Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings
IC	Tumor limited to 1 or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following:
IC1	Surgical spill
IC2	Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface
IC3	Malignant cells in the ascites or peritoneal washings
II	Tumor involved 1 or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or peritoneal cancer
IIA	Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries
IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues
III	Tumor involved 1 or both ovaries or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
IIIA	Metastasis to the retroperitoneal lymph nodes with or without microscopic peritoneal involvement beyond the pelvis
IIIA1	Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven):
IIIA1(1)	Metastasis up to 10 mm in greatest dimension
IIIA1(2)	Metastasis more than 10 mm in greatest dimension
IIIA2	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes
IIIB	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis up to 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
IIIC	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)
IV	Distant metastasis excluding peritoneal metastases
IVA	Pleural effusion with positive cytology
IVB	Parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)

## ตารางที่ 2: แนวทางการผ่าตัดในการกำหนด surgical staging ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งรังไข่

- ทำผ่าตัดเปิดหน้าท้อง (laparotomy) ในแนว midline หรือ laparoscopy
- ส่งน้ำในช่องท้อง หรือ peritoneal washings ตรวจทางเซลล์วิทยา
- ประเมินพื้นผิว peritoneum และอวัยวะในช่องท้องโดยทั่วอย่างละเอียด
- ทำผ่าตัด infracolic omentectomy
- สุ่มตัด (sampling) ต่อมมน้ำเหลืองบริเวณอุ้งเชิงกราน และ para-aorta
- ตัดชิ้นเนื้อ (biopsy และ/หรือ resection) จากก้อน เยื่อพังพืด และบริเวณสงสัย ส่งตรวจทางพยาธิ

วิทยา

- สุ่มตัดชิ้นเนื้อ (sampling biopsies) จากบริเวณ peritoneum ที่ดูปกติ รวมทั้งจากใต้กระบังลม, bladder reflection, cul-de-sac, paracolic และ pelvic sidewall ทั้งสองข้าง
- ทำผ่าตัด total abdominal hysterectomy ร่วมกับ bilateral salpingo-oophorectomy (TAH.BSO)\*
- ทำผ่าตัด appendectomy ในกรณีที่สงสัยเป็น mucinous tumors หรือพบมีการกระจายของโรคที่ไส้ติ่ง

\* ผู้ป่วยอายุน้อยที่ยังต้องการมีบุตร มีพยาธิสภาพที่รังไข่เพียงข้างเดียว และ/หรือเป็นมะเร็งรังไข่ชนิด “low risk tumors” (epithelial cancers stage IA / ovarian low malignant potential (Borderline Epithelial Ovarian Tumors), malignant germ cell tumors, malignant sex-cord stromal tumors) อาจทำการผ่าตัดแบบ conservative หรือ fertility-sparing surgery; USO โดยเหลือมดลูกและรังไข่ที่ดูปกติไว้ (ไม่ต้องทำ wedge biopsy) ร่วมกับการทำ comprehensive staging ได้แก่ ทำผ่าตัดประเมินการแพร่กระจายของโรค (staging laparotomy) ตามทุกขั้นตอนข้างต้นยกเว้น TAH.BSO

## การรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่

### 1. มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial Ovarian Cancer)

พิจารณาส่งตรวจหา BRCA1/2 somatic mutation ในผู้ป่วยที่มีผลพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (ชนิด serous หรือ endometrioid adenocarcinoma) และพิจารณาส่งตรวจหา BRCA1/2 germ line mutation เพิ่มเติมกรณีประวัติครอบครัวมีความเสี่ยงทางพันธุกรรมของมะเร็งรังไข่ โดยมีการให้คำปรึกษาด้านพันธุกรรม (Genetic counseling) ร่วมด้วย

#### I. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. ผู้ป่วยกรณี Early disease (FIGO stage I) หลังจากทำผ่าตัด staging laparotomy หรือ laparoscopy (ตารางที่ 2)

1.1 ใน Stage IA หรือ IB Grade 1 ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม

1.2 ใน Stage IA หรือ IB Grade 2 มีทางเลือกของการรักษา 2 ทาง คือ ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม หรือ ให้ยาเคมีบำบัด (adjuvant platinum-based, chemotherapy, taxane/carboplatin preferred) 3-6 cycles

1.3 ใน Stage IA หรือ IB Grade 3 หรือ Stage IC Grade 1-3 ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมเช่นเดียวกับในข้อ 1.2

ทั้งนี้ ใน Stage IC ที่มีพยาธิวิทยาชนิด low-grade serous หรือชนิด endometrioid grade 1 อาจให้ทางเลือกในการรักษาด้วยฮอร์โมนกลุ่ม aromatase inhibitors เช่น anastrozole, letrozole, exemestane (category 2B)

#### 2. ผู้ป่วยกรณี Advanced disease (FIGO Stage II, III, IV)

1.1 หลังจากทำผ่าตัด cytoreductive surgery

1.1.1 ในรายที่สามารถผ่าตัดได้ optimal [รอยโรคที่เหลืออยู่ (residual disease) แต่ละจุดเส้นผ่าศูนย์กลาง < 1.0 เซนติเมตร] ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant platinum-based, chemotherapy, taxane/carboplatin preferred) 6-8 cycles (ระดับที่ 1)

1.1.2 ในรายที่ผ่าตัดได้ suboptimal ให้ยาเคมีบำบัด platinum-based chemotherapy 3-6 cycles อาจพิจารณาทำ interval debulking surgery แล้วจึงให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม อีก 4-6 cycles หลังผ่าตัดพิจารณาให้ยามุ่งเป้า (targeted therapy\*\*\*; Bevacizumab) ร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยเริ่มใน cycle ที่ 2 หลังผ่าตัด และให้ Bevacizumab เป็น maintenance treatment ไปจนครบ 18-22 cycle (ระดับที่ 1)

1.2 ในรายที่ได้การวินิจฉัย จากเซลล์วิทยาของน้ำในช่องท้อง หรือจากพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อจากการส่องตัด และประเมินผู้ป่วยแล้วว่าไม่สามารถทำการผ่าตัด cytoreductive surgery ได้ ให้ยาเคมีบำบัด (neoadjuvant platinum-based chemotherapy) ร่วมกับการให้ยามุ่งเป้า

(targeted therapy\*\*\*; Bevacizumab) 2-4 cycles ตามด้วยการผ่าตัด cytoreductive surgery และให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยามุ่งเป้า (Bevacizumab) เพิ่มเติมอีก 4-6 cycles แล้วให้ยามุ่งเป้าต่อจนครบ 22 cycles (ทั้งนี้ ให้ยามุ่งเป้า 1 cycle ทั้งก่อนและหลังผ่าตัด)

\*\*\* ไม่ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ สามารถเบิกจ่ายได้ในราคาเหมาจ่ายแบบ Non-Protocol

#### หมายเหตุ แนวทางการดูแลรักษาเพิ่มเติม

- 1) ใน stage II ที่มี complete response ต่อ first-line chemotherapy พิจารณาหยุดยาเคมีบำบัด
- 2) ในกรณีผู้ป่วยมี partial response หรือ stable disease ต่อ first-line chemotherapy อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตรเดิมต่อ (จำนวนรวมทั้งหมดไม่เกิน 8-9 cycles) พิจารณาหยุดยากรณีมี toxicities หรือมี progression of disease หรือได้ maximum response
- 3) ใน stage III/IV ที่มี complete response หรือ partial response ต่อ first-line chemotherapy พิจารณาให้ maintenance therapy ตามประวัติว่าเคยได้ Bevacizumab มาก่อนหรือไม่ ดังรายละเอียด
  - ก. ไม่เคยได้ Bevacizumab มาก่อน พิจารณาให้ maintenance therapy ด้วย PARP inhibitor (Olaparib) ในกลุ่มที่มี BRCA1/2 germ line หรือ somatic mutation
  - ข. เคยได้ Bevacizumab มาก่อน พิจารณาให้ maintenance therapy ด้วย
    - กลุ่มที่มี BRCA1/2 germ line หรือ somatic mutation ให้ Olaparib หรือให้ Bevacizumab ร่วมกับ Olaparib
    - กลุ่มที่ไม่ทราบ หรือ มี BRCA1/2 wild-type ให้ Bevacizumab ร่วมกับ Olaparib
- 4) ในกรณีผู้ป่วยมี progression of disease ต่อ first-line chemotherapy พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด second-line chemotherapy หรือ ให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care)

#### II. การรักษาผู้ป่วย (salvage therapy) ที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (recurrence)

1. ในรายที่มี complete remission และโรคกลับมา (relapse)  $\geq$  6 เดือนหลังหยุดยาเคมีบำบัด
  - 1.1 พิจารณาผ่าตัด secondary cytoreductive surgery และให้ยาเคมีบำบัด (platinum-based chemotherapy) สูตรเดิมกับ first-line therapy อาจพิจารณาให้ร่วมกับยามุ่งเป้า (Bevacizumab)
  - 1.2 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด first-line platinum-based chemotherapy สูตรเดิมอาจพิจารณาให้ร่วมกับยามุ่งเป้า (Bevacizumab) (ระดับที่ 1)

**หมายเหตุ:** หลังรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 6 cycles แล้วมี complete หรือ partial response อาจพิจารณาให้ PARP inhibitor (Olaparib) จนกว่าจะ progression of disease เฉพาะในผู้ป่วยที่ตรวจพบพันธุกรรมพบ BRCA1, BRCA2 mutation

2. ในรายที่มี complete remission และโรคกลับมา (relapse)  $<$  6 เดือนหลังหยุดยาเคมีบำบัด พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด second-line chemotherapy อาจพิจารณาให้ร่วมกับยามุ่งเป้า (Bevacizumab) หรือ ให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care)

### III. การรักษาแบบประคับประคองโดยการให้รังสีรักษา (Palliative radiation therapy)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ FIGO Stage IV หรือ รายที่มีการกลับเป็นซ้ำแบบลุกลามแพร่กระจาย พิจารณาให้รังสีรักษาได้เพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวด เลือดออกหรือเป็นแผล การกดเบียดเนื้อเยื่อปกติ การอุดตันอวัยวะที่กลวง การกดทับไขสันหลัง การอุดตันหลอดเลือดดำใหญ่ ที่เกิดจากก้อนมะเร็ง โดยต้องคำนึงถึง การพยากรณ์โรค ผลการรักษา ผลข้างเคียงของการรักษา สภาพร่างกาย และความสะดวกในการเดินทางมารักษของผู้ป่วย ทั้งนี้ แพทย์ควรเป็นผู้ให้ข้อมูลดังกล่าวอย่างเพียงพอเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถตัดสินใจได้เอง ซึ่งอาจจะใช้ external beam radiotherapy หรือ brachytherapy ก็ได้ โดยพิจารณาให้การรักษาด้วยรังสี ในกรณีต่อไปนี้

1. Palliative radiotherapy สำหรับ unresectable primary tumor
2. Palliative radiotherapy สำหรับ distant metastatic sites เช่น bone, brain, spine, lymph nodes, soft tissue และอื่น ๆ

## 2. มะเร็งรังไข่ชนิด Ovarian Low Malignant Potential, LMP (Borderline Epithelial Ovarian Tumors)

### I. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. ในรายผู้ป่วยต้องการมีบุตร พิจารณาทำผ่าตัด conservative surgery ร่วมกับ comprehensive staging
  - 1.1 ใน FIGO Stage I-IV ที่ไม่มี invasive implants ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
  - 1.2 ใน FIGO Stage I-IV ที่มี invasive implants ให้การรักษาเหมือน epithelial ovarian cancer
2. ในรายผู้ป่วยไม่ต้องการมีบุตร พิจารณาทำผ่าตัด complete staging surgery และหลังผ่าตัด
  - 2.1 ใน FIGO Stage I-IV ที่ไม่มี invasive implants ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
  - 2.2 ใน FIGO Stage I-IV ที่มี invasive implants ให้การรักษาเหมือน epithelial ovarian cancer

### II. การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

พิจารณาทำการผ่าตัดเพื่อ debulk ในรายที่เหมาะสม และหลังผ่าตัด

- ในรายที่ไม่มี invasive implants ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
- ในรายที่มี invasive implants ให้การรักษาเหมือน epithelial ovarian cancer

## 3. มะเร็งรังไข่ชนิด Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMMT)

### I. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด และแบ่งระยะของโรค ตาม FIGO staging, 2018 (ตารางที่ 1) เช่นเดียวกับมะเร็งรังไข่ชนิดอื่น หลังการทำผ่าตัด (surgically staging /cytoreductive surgery ) ผู้ป่วยทุกรายตั้งแต่ FIGO Stage I-IV จะต้องได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) เหมือนมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial Ovarian Cancer)

### II. การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ (การให้ยาเคมีบำบัด การผ่าตัด) เหมือนมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว (Epithelial Ovarian Cancer)

## สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด Epithelial Ovarian Cancer (EOC), Borderline Epithelial Ovarian Tumors & Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMT)

สูตรที่ 1 Carboplatin/ Paclitaxel (ระดับที่ 1)	สูตรที่ 1 Carboplatin
สูตรที่ 2 Carboplatin/ Docetaxel*** (ระดับที่ 1)	สูตรที่ 2 Paclitaxel
สูตรที่ 3 Carboplatin/Paclitaxel/ Bevacizumab*** (ระดับที่ 1)	สูตรที่ 3 Gemcitabine
สูตรที่ 4 Cisplatin หรือ Carboplatin/ Cyclophosphamide	สูตรที่ 4 Etoposide, oral
สูตรที่ 5 Cisplatin/ Paclitaxel	สูตรที่ 5 Liposomal doxorubicin***
สูตรที่ 6 Carboplatin	สูตรที่ 6 Cyclophosphamide
สูตรที่ 7 Carboplatin/Liposomal doxorubicin ***	สูตรที่ 7 Megestrol acetate, oral
	สูตรที่ 8 Bevacizumab***
	สูตรที่ 9 Olaparib***

\*\*\* ไม่ได้ได้รับการบรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงสามารถเบิกจ่ายได้ในราคาเหมาจ่ายแบบ Non-Protocol

### 4. มะเร็งรังไข่ชนิด Malignant Ovarian Germ Cell Tumors

#### I. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

หลังจากการทำผ่าตัด staging laparotomy หรือ Laparoscopy (สามารถทำ fertility-sparing surgery ร่วมกับการทำ comprehensive staging ในผู้ป่วยที่ต้องการมีบุตร) (ตารางที่ 2)

1. ในรายที่เป็น Dysgerminoma
  - 1.1 FIGO Stage IA, IB ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
  - 1.2 FIGO Stage IC, II-IV ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy) หรือให้รังสีรักษาในผู้ป่วยบางราย
2. ในรายที่เป็น Non-Dysgerminomatous tumors [Yolk sac tumor (Endodermal sinus tumor ; EST), Embryonal tumor (ET), Immature teratoma (Im T)]
  - 2.1 FIGO Stage IA, Grade1, Im T ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
  - 2.2 FIGO Stage IA, Grade 2, 3 หรือ FIGO Stage IB, IC, II-IV, Im T ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy)
  - 2.3 FIGO Stage IA, EST, ET ให้ยาเคมีบำบัด หรืออาจพิจารณาให้ไม่มีการรักษาเพิ่มเติมโดยเฉพาะในเด็กหรือวัยรุ่น (pediatric or young adult)

2.4 FIGO Stage IB, IC, II-IV, EST, ET ให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant chemotherapy)

## II. การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

1. พิจารณาทำผ่าตัดในรายที่ผลการตรวจ (investigations) พบว่ามีก้อน และ tumor markers อยู่ในเกณฑ์ปกติ และให้ยาเคมีบำบัดเมื่อผลพยาธิวิทยาเป็น malignant germ cell tumor
2. พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด second-line chemotherapy ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด first-line chemotherapy สูตรเดิม โดยพบว่า tumor markers อยู่ในระดับสูงต่อเนื่อง ในรายที่เป็น Dysgerminoma ที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาให้รังสีรักษา

## 5. มะเร็งรังไข่ชนิด Malignant Sex Cord-Stromal Tumors

### I. การรักษาปฐมภูมิ (Primary treatment)

1. หลังจากการทำผ่าตัด fertility-sparing surgery ร่วมกับการทำ comprehensive staging ในผู้ป่วยที่ต้องการมีบุตร ในกรณีที่ เป็น FIGO Stage IA, IB ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
2. หลังจากการทำผ่าตัด staging laparotomy หรือ Laparoscopy
  - 2.1 FIGO Stage IA, IB ไม่มีการรักษาเพิ่มเติม
  - 2.2 FIGO Stage I, Grade 3 หรือ IC หรือ FIGO Stage II-IV พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม (adjuvant platinum-based chemotherapy หรือ regimen เดียวกันกับที่ใช้ใน germ cell tumor) หรือให้รังสีรักษา (radiation therapy)

### II. การรักษาผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrence)

1. พิจารณาผ่าตัด secondary cytoreductive surgery และ/หรือ ให้ยาเคมีบำบัด
2. พิจารณาให้รังสีรักษา หรือ
3. ให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care)

## สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ชนิด Malignant Ovarian Germ Cell Tumors

สูตรที่ 1 BEP [Bleomycin/ Etoposide/ Cisplatin] (1)

สูตรที่ 2 BEP [Bleomycin/ Etoposide/ Cisplatin] (2)

สูตรที่ 3 VBP [Vinblastine/ Bleomycin/ Cisplatin]

สูตรที่ 1 PE [Cisplatin or Carboplatin / Etoposide]

สูตรที่ 2 VIP [Etoposide/ Ifosfamide/ Cisplatin or Carboplatin]

สูตรที่ 3 Carboplatin/ Paclitaxel

สูตรที่ 4 Paclitaxel

Protocol ในการจ่ายค่าชดเชยรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่

Protocol 1 : Chemotherapy in Epithelial Ovarian Cancer (EOC), Borderline Epithelial Ovarian Tumors & Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMMT)

Primary chemotherapy, Adjuvant chemotherapy & Neoadjuvant chemotherapy:

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m <sup>2</sup> /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m <sup>2</sup> )
1.1	Carboplatin / Paclitaxel	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	3-8	2,250-6,000
			Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> , IV	175	1		525-1,400
1.2	Carboplatin / Paclitaxel	q 21 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV over 1 hr	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
			Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> , IV over 1 hr day 1, 8, 15	80	3		1,440
2.1	Cisplatin / Cyclophosphamide	q 21-28 days	Cisplatin	75-100 mg/m <sup>2</sup> , IV	75-100	1	6	450-600
			Cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup> IV	600	1		3,600
2.2	Carboplatin / Cyclophosphamide	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	6	2,250-4,500
			Cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup> IV	600	1		1,800-3,600
3	Cisplatin / Paclitaxel	q 21-28 days	Cisplatin	75-100 mg/m <sup>2</sup> , IV	75-100	1	3-6	225-600
			Paclitaxel	135 mg/m <sup>2</sup> , IV	135	1		405-810
4	Carboplatin	q 28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	3-8	2,250-6,000

สูตรที่ 2.1, 2.2 ใช้ในรายที่ไม่สามารถให้ Paclitaxel ในสูตร 1 ได้

สูตรที่ 3 ใช้ในรายที่ไม่สามารถให้ Carboplatin ในสูตร 1 ได้

สูตรที่ 4 ใช้ในผู้สูงอายุ หรือในรายที่มี Performance status (ECOG score) ไม่ดี

Dose = AUC (GFR + 25)

GFR = [(140 - age) x body wt. / 72 x Cr] x 0.85

โดย Cr = mg/ml

Protocol 2 : Chemotherapy in Epithelial Ovarian Cancer (EOC), Borderline Epithelial Ovarian Tumors & Carcinosarcoma (malignant mixed Mullerian tumor; MMT) Second-line chemotherapy:

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m <sup>2</sup> /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m <sup>2</sup> )
1	Carboplatin	q 28 days	Carboplatin	AUC 6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
2.1	Paclitaxel	q 21-28 days	Paclitaxel	175-200 mg/m <sup>2</sup> , IV	175-200	1	6	1,050-1,200
2.2	Paclitaxel	q 28 days	Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> , IV day 1,8,15	80	3	6	1,440
3.1	Gemcitabine*	q 21 days	Gemcitabine	800-1,250 mg/m <sup>2</sup> , IV day 1,8	800-1,250	2	6	9,600-15,000
3.2	Gemcitabine*	q 28 days	Gemcitabine	1,000 mg/m <sup>2</sup> , IV day 1,8,15	1,000	3	6	18,000
4	Etoposide	q 28 days	Etoposide	50 mg/m <sup>2</sup> , PO day 1-21	50	21	6	6,300
5	Cyclophosphamide	q 21-28 days	Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup> IV	600	6	3,600

\* Gemcitabine ใช้เป็น subsequent line ใน Advanced ovarian cancer ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม Taxane

Protocol 3 : Chemotherapy in Malignant Ovarian Germ Cell Tumors & Malignant Sex Cord-Stromal tumors First-line/Adjuvant chemotherapy:

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m <sup>2</sup> /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m <sup>2</sup> )
1	BEP (1)	q 28 days	Bleomycin	12-15 U/d, IV day 1,2,3	12-15 U	3	3-6	108-270 U
			Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> , IV day 1-5	100	5		1,500-3,000
			Cisplatin*	75-100 mg/m <sup>2</sup> , IV	75-100	1		225 - 600
2	BEP (2)	q 7 days	Bleomycin	10-20 U/d, IV day1	10-20 U	1	12	120-240 U
		q 28 days	Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> , IV day 1-5	100	5	3-6	1,500-3,000
			Cisplatin*	20 mg/m <sup>2</sup> , IV day 1-5	20	5	3-6	300-600
3	Carboplatin/ Paclitaxel**	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
			Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> IV	175	1		1,050
4	VBP	q 21 days	Vinblastine	12 mg/m <sup>2</sup> , IV	12	1	3-6	36-72
		q 7 days	Bleomycin	20 units/d, IV day1	20 U	1	12	240 U
		q 21 days	Cisplatin*	20 mg/m <sup>2</sup> , IV day 1-5	20	5	3-6	300-600

หมายเหตุ \*ในบางกรณีที่ไม่สามารถใช้ cisplatin ได้ ให้พิจารณาใช้ carboplatin แทน

\*\*ใช้เป็น First line regimen สำหรับมะเร็งรังไข่ ชนิด Malignant Sex Cord-Stromal Tumors

Protocol 4 : Chemotherapy in Malignant Ovarian Germ Cell Tumors & Malignant Sex Cord-Stromal Tumors Second-line chemotherapy:

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m <sup>2</sup> /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m <sup>2</sup> )
1.1	PE	q 28 days	Cisplatin *	20 mg/m <sup>2</sup> IV day 1-5	20	5	6	600
			Etoposide	75-100 mg/m <sup>2</sup> IV day 1-5	75-100	5		2,250 – 3,000
1.2	PE	q 28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
			Etoposide	75-100 mg/m <sup>2</sup> IV day 1-5	75-100	5		2,250 – 3,000
2.1	VIP	q 28 days	Etoposide	75-100 mg/m <sup>2</sup> IV day 1-5	75-100	5	6	2,250 – 3,000
			Ifosfamide	4 gm/m <sup>2</sup> IV in 24 hrs	4,000	1		24,000
			Mesna	4 gm/m <sup>2</sup> IV in 24 hrs day 1,2	4,000	2		48,000
			Cisplatin*	20 mg/m <sup>2</sup> IV day 1-5	20	5		600
2.2	VIP	q 28 days	Etoposide	75-100 mg/m <sup>2</sup> IV day 1-5	75-100	5	6	2,250 – 3,000
			Ifosfamide	4 gm/m <sup>2</sup> IV in 24 hrs	4,000	1		24,000
			Mesna	4 gm/m <sup>2</sup> IV in 24 hrs day 1,2	4,000	2		48,000
			Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1		4,500
3	Carboplatin/ Paclitaxel**	q 21-28 days	Carboplatin	AUC 5-6 mg/ml/min, IV	Maximum total dose ≤ 750	1	6	4,500
			Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> IV	175	1		1,050
4	Paclitaxel	q 21-28 days	Paclitaxel	175 – 200 mg/m <sup>2</sup> IV	175-200	1	6	1,050 – 1,200

หมายเหตุ \*ในบางกรณีที่ไม่สามารถใช้ cisplatin ได้ให้พิจารณาใช้ carboplatin แทน

\*\*ใช้เป็น Second line regimen สำหรับมะเร็งรังไข่ ชนิด Malignant Ovarian Germ Cell Tumors

แนวทางการเลือกยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการให้ยาเคมีบำบัด

กลุ่มยา	ตัวยา	ยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียน
High emetic risk	- Carboplatin AUC $\geq 5$ - Cisplatin $>06 \text{ mg/m}^2$ - Cyclophosphamide $>1,500 \text{ mg/m}^2$ - Doxorubicin $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ - Ifosfamide $\geq 2 \text{ g/m}^2$ per dose	<b>3-drug combination</b> - 5-HT3 Receptor antagonist* - Olanzapine - Dexamethasone <b>Add NK1 Receptor antagonist **</b> - ควรพิจารณา 4 drug combination ในกรณีที่เมื่อให้ 3 drugs แล้ว ยังมีคลื่นไส้อาเจียน grade 2 ขึ้นไป
Moderate emetic risk	- Carboplatin AUC $< 5$ - Cyclophosphamide $\leq 1,500 \text{ mg/m}^2$ - Doxorubicin $< 60 \text{ mg/m}^2$ - Ifosfamide $< 2 \text{ g/m}^2$ per dose - Weekly low dose cisplatin	<b>2 or 3-drug combination</b> - 5-HT3 Receptor antagonist* - Dexamethasone - +/- Olanzapine
Low emetic risk	- Docetaxel - Liposomal doxorubicin - Gemcitabine - Paclitaxel - 5-FU	<b>Single agent</b> - D2 Receptor antagonist <b>or</b> - 5-HT3 Receptor antagonist (ondansetron) <b>or</b> - Dexamethasone

- HT3 Receptor antagonist: Ondansetron, Palonosetron

\* เลือกใช้ ondansetron เป็นยาขนานแรกก่อน หากยังมีคลื่นไส้อาเจียน grade 2 ขึ้นไปพิจารณาเปลี่ยนเป็น Palonosetron

- NK1 Receptor antagonist: Aprepitant, Netupitant

\*\* เพิ่มยา NK1 Receptor antagonist ในกรณีที่เมื่อผู้ป่วยได้รับ 3 drugs combination แล้วผู้ป่วยยังมีอาการอาเจียน grade 2 ขึ้นไป

- D2 Receptor antagonist: Metoclopramide, Domperidone

ยาที่ใช้ป้องกันและบรรเทาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการให้ยาเคมีบำบัด

สูตร	สูตรที่	ความถี่	ขนาดและวิธีใช้	ขนาดและวิธีใช้	Day
High emetic risk	1	q 28- 12 days	Olanzapine	5-10mg PO	1-7
			Ondansetron	8 mg IV	1
			Dexamethasone	10-12 mg PO/IV	1
			Dexamethasone	8 mg PO	2-4
Moderate emetic risk	1	q 21-28 days	Ondansetron	8 mg IV	1
			Dexamethasone	12 mg PO/IV	1
			Ondansetron	16 mg PO	2-3
Low emetic risk	1	q 21-28 days	Ondansetron	8 mg IV	1
	2	q 21-28 days	Metoclopramide	10 mg IV	1
	3	q 21-28 days	Metoclopramide Or Domperidone	10 mg PO tid	1

คำแนะนำการให้ยาแก้อาเจียน

1. พิจารณาสูตรยาเคมีบำบัดว่าอยู่มีความเสี่ยงของการคลื่นไส้อาเจียน ว่าอยู่กลุ่มใด

แนวทางการเลือกยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวหลังการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง

	เกณฑ์การพิจารณา	การให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว
<p><b>การป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงเกิด febrile neutropenia &gt; 20% หรือ</li> <li>- ผู้ป่วยมีความเสี่ยงเกิด febrile neutropenia ที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงเกิด febrile neutropenia 10-20% และการรักษาเพื่อวัตถุประสงค์ <u>curative</u> โดยมีปัจจัยเสี่ยงต่อไปนี้                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• อายุ &gt; 65 ปี</li> <li>• เคยได้รับเคมีบำบัดหรือการฉายรังสี</li> <li>• Bone marrow involvement</li> <li>• Recent surgery</li> <li>• Poor renal, liver function</li> <li>• Cardiovascular disease</li> </ul> </li> <li>- หากเป็นการรักษาเพื่อ palliation ควรพิจารณาลดขนาดยาเคมีบำบัดเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด febrile neutropenia มากกว่าใช้ primary prophylaxis ในทุกราย</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Filgrastim 5 mcg/kg SC OD โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1-3 วัน จนพ้นระยะ nadir</li> <li>- Pegfilgrastim 6 mg SC single dose/cycle โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1 วัน ไม่ใช้กับยาที่ให้เป็น weekly regimen (Pegfilgrastim เป็นยาที่ไม่อยู่ในบัญชียาหลัก)</li> </ul>
<p><b>การป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prophylaxis)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ผู้ป่วยมีเป้าหมายการรักษาเพื่อหายขาดและ</li> <li>- ผู้ป่วยเคยมีภาวะ febrile neutropenia จากการให้ยาเคมีบำบัดรอบก่อนหน้า</li> <li>- หากเป็นการรักษาเพื่อ palliation ควรพิจารณาลดขนาดยาเคมีบำบัดเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด febrile neutropenia ก่อน และใช้ secondary prophylaxis เมื่อยังคงเกิด febrile neutropenia ภายหลังปรับลดขนาดยาแล้ว</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Filgrastim 5 mcg/kg SC OD โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1-3 วัน จนพ้นระยะ nadir</li> <li>- Pegfilgrastim 6 mg SC single dose/cycle โดยเริ่มหลังให้ยาเคมีบำบัด 1 วัน</li> <li>- ไม่ใช้กับยาที่ให้เป็น weekly regimen</li> <li>- (Pegfilgrastim เป็นยาที่ไม่อยู่ในบัญชียาหลัก)</li> </ul>

ปัจจัยที่ต้องนำมาพิจารณาในการเลือกใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว

1. Treatment intent (curative vs. palliative)
2. Chemotherapy regimen
3. Patient risk factors (age, comorbidity, organ function เป็นต้น)

ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว Granulocyte colony-stimulating factor (GCSF)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Day	Cycle
1	GCSF prophylaxis (Short acting)	q 21 days	Filgrastim	5 mcg/kg SC OD ( 03mcg/day)	*2-12	Until stop CMT

\* พิจารณาให้ GCSF เป็นระยะเวลา 3-10 วัน

Protocol 8 : Palliative care drug in Ovarian Cancer

ลำดับที่	สูตร	Life expectancy	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้
1.1	dyspnea	Year to Months, Months to Weeks	Morphine	2.5-10 mg PO q 2hr PRN
			Morphine	1-3 mg IV q 2hr PRN
			Lorazepam	0.25-1 mg PO q 4hr PRN
1.2	dyspnea	Weeks to Days	Morphine	2.5-10 mg PO q 2hr PRN
			Morphine	1-3 mg IV q 2hr PRN
			Lorazepam	0.25-1 mg PO q 4hr PRN
2.1	anorexia	Year to Months, Months to Weeks	Mirtazapine	7.5-30 mg PO HS
			Metoclopramide	5-10 mg PO QID AC HS
			Megestrol acetate	200-600 mg PO OD
			Olanzapine	5 mg PO OD

ลำดับที่	สูตร	Life expectancy	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้
2.2	anorexia	Weeks to Days	Megestrol acetate	400-800 mg PO OD
			Olanzapine	5 mg PO OD
			Dexamethasone	3-4 mg PO OD
			Mirtazapine	7.5-30 mg PO HS
3	Nausea, vomiting	Year to Months, Months to Weeks, Weeks to Days	Metoclopramide	5-10 mg PO QID AC HS
			Dexamethasone	4-8 mg PO BID-TID
			Omeprazole	20 mg PO OD
			Haloperidol	0.5 mg PO TID
			Olanzapine	5 mg PO OD
			Ondansetron	8 mg PO q8hr
			Lorazepam	0.5-1 mg PO q4hr PRN
4	constipation	Year to Months, Months to Weeks, Weeks to Days	Bisacodyl	10-15 mg PO TID
			Bisacodyl	10 mg PR BID
			lactulose	30 mL PO BID-QID
			MOM	30-60mL PO BID
5	diarrhea	Year to Months, Months to Weeks	Loperamide	4 mg PO the 2mg PO
			Dexamethasone	4-8 mg PO BID-TID
			hyoscyamine	0.125 mg PO/SL q4hr PRN
			atropine	0.5-1mg SC/IM/IV/SL q4-6hr PRN
			Octreotide	100-200mcg SC q 8hr

ลำดับที่	สูตร	Life expectancy	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้
6	Malignant bowel obstruction	Year to Months, Months to Weeks, Weeks to Days	Metoclopramide	5-10 mg PO QID AC HS
			Dexamethasone	4-12 mg IV OD
			hyoscyamine	0.125 mg PO/ODT/SL q4h PRN
			glycopyrrolate	0.2-0.4 mg IV q4h PRN
			Octreotide	100-300 mcg SC BID-TID, 10-40 mcg/h SC/IV
7	Delirium	Year to Months, Months to Weeks, Weeks to Days	Haloperidol	0.5-2 mg PO BID/TID
			Haloperidol	0.5-2 mg IV q1-4h PRN
			Risperidone	0.5-2 mg PO BID
			Olanzapine	5-20 mg PO OD
			Lorazepam	0.5-2 mg SC/IV q4h
			chlorpromazine	25-100 mg PO/PR HS

ลำดับที่	สูตร	Life expectancy	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้
8	Sleep/wake disturbance	Year to Months, Months to Weeks, Weeks to Days	Trazodone	25–100 mg PO
			Olanzapine	5 mg PO OD
			Zolpidem	5 mg PO
			Mirtazapine	7.5-30 mg PO HS
			Chlorpromazine	25–50 mg PO
			Quetiapine	12.5–25 mg PO
			Lorazepam	0.5–1 mg PO
			Caffeine	100–200 mg PO q 6 h
			Methylphenidate	2.5–20 mg PO BID
			Dextroamphetamine	2.5–10 mg PO BID
			Modafinil	100–400 mg PO
			Ropinirole	0.25 mg PO HS
			Pramipexole	0.125 mg PO HS

ลำดับที่	สูตร	Life expectancy	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้
9	pain	Mild pain (Pain score=1-3)	Acetaminophen	500 mg q 4-6 h
			Ibuprofen	400 mg q 6-8 h
			Naproxen	275 mg q 12 h
		Moderate pain (Pain score=4-6)	Codeine	15-30 mg q 4 h (MAX 360mg/day)
			Tramadol	50-100mg q 6-8 h
			Oxycodone	10 mg q 12 h
			Morphine IR	10 mg q1/2-1 h
			Morphine Syr	2mg/mL q 30 min
			MST	10, 30, 60 mg q 2-4 h
		Severe pain (Pain score=7-10)	Morphine IR	10 mg q1/2-1 h
			Morphine Syr	2mg/mL q 30 min
			MST	10, 30, 60 mg q 2-4 h
Fentanyl	12, 25, 50 mcg/h q72 h			

## Gynecologic Tract: Key Markers

### ER/PR [nuclear]

ER/PR expression is highest in endometrioid CA (>90% of cases) and is lower in serous CA (50% of cases). HPV-related cervical adenoCAs are negative, which may be used to differentiate cervical from endometrial primary.

### WT1 [nuclear]

WT1 (Wilms tumor 1 protein) is expressed in serous CA of the ovary and is a good marker for the ovary as a source of a CA of unknown primary. Note that WT1 is also a marker of mesothelial cells and mesotheliomas. Other markers may be needed to distinguish WT1+ serious CA (Claudin-4/PAX8+) vs mesothelioma (Claudin-4/PAX8-). \*\*Some peritoneal mesotheliomas can be PAX8-positive!

### PAX8 [nuclear]

Pan-Mullerian (endometrial, ovarian, and endocervical) marker. Also expressed in renal and thyroid CAs. Useful in the differential of ER/PR positive tumors, e.g., breast (PAX8-) vs. GYN tract (PAX8+).

### p53 [nuclear]

p53 is a tumor suppressor protein. The wild-type (i.e., normal) staining pattern is scattered variable, often weak nuclear positivity (look at surrounding normal tissue). Abnormal pattern of staining may be one of the following: (1) diffuse and strong nuclear staining (due to defective protein degradation of mutated p53); (2) complete loss of staining (“Null” phenotype, need internal control!); (3) cytoplasmic staining with variable nuclear staining. Abnormal staining pattern usually (though not 100%) indicates underlying mutation and is seen in high-grade serous CA of the ovary and endometrium, serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC), and a subset of high-grade endometrioid CAs.

### p16 [nuclear and cytoplasmic]

In the GYN tract p16 is used in two different settings: One use of p16 is as a surrogate marker of HPV infection (as in other organs). As such, p16 is used to distinguish HSIL (p16+) from atypical squamous metaplasia (p16-), as well as HPV-associated cervical adenoCA (p16+) from endometrioid CA (p16- or focal). LSILs have only weak and/or focal p16, which can aid in distinguishing them from HSIL.

Second use of p16 is unrelated to HPV. Analogously to p53, diffuse overexpression of p16 is a feature of high-grade serous CA (p16 strong, diffuse) and may be used in the Ddx from endometrioid CA (p16 negative or focal).

### Napsin A [cytoplasmic], HNF-1 $\beta$ [nuclear]

In the GYN tract, Napsin A and HNF-1 $\beta$  are used to identify clear cell CA (ovarian and endometrial) and are of particular utility in distinguishing this entity from high-grade (FIGO grade 3, nuclear grade 3) endometrioid CA and/or serous CA, which are negative for these markers.

Immunoprofiles in Gynecologic Tract (all carcinomas of GYN tract are CK7+ and CK20-)	
Diagnosis	Immunoprofiles
Uterus, endometrioid carcinoma	PAX8+, ER+/PR+(>90%), p16 (negative or patchy), p53 abnormal pattern in subset of grade 3
Uterus, serous carcinoma	PAX8+, ER/PR (50%+), p53 (diffuse – in nearly every cell or null – completely absent), p16 diffuse/strong+, very high Ki67. Unlike ovarian serous CA, WT1 usually (-) in serous CA of endometrial origin.
Ovary, serous carcinoma	PAX8+, WT1+, ER/PR (50%+), p53 abnormal pattern in high-grade ones. [vs. breast ca: ER/PR+ but PAX8-, WT1-, GCDFP-15 (2/3+)] and [vs. mesothelioma: WT1+ but PAX8- (but not always!), calretinin+]
Ovary, mucinous neoplasms	PAX8+ (~50%, often weak and patchy), CK7+, CK20+/-, CDX2+/- [if PAX8 is negative, distinction from GI tract metastasis depends a lot on other parameters rather than IHC, such as size, unilateral vs bilateral and surface involvement, etc.]
Ovarian or endometrial, clear cell carcinoma	PAX8+, ER/PR/WT1 usually-, p53 wild type, HNF-1 $\beta$ +, Napsin A+

Ovary, sex cord-stromal tumors (granulosa cell tumor, Sertoli/Leydig cell tumors, Thecoma, Fibroma)	Inhibin+, calretinin+, SF1+, FOXL2+, Melan-A (A103) + (steroid cell tumors), CD10+ Epithelial markers: CK usually (-) but can be positive, EMA consistently (-). Therefore, EMA is used more often than CK to exclude epithelial tumors.
Cervix, adenocarcinoma	p16+ (diffuse), ER/PR-negative or weak
Cervix, neuroendocrine	Chromogranin A, synaptophysin, CD56, NSE
Endometriosis	PAX8+, ER/PR+ (both glands and stroma), CD10+ (stroma)

Ovarian Germ Cell Tumors								
	SALL4	PLAP	C-kit (CD117)	OCT4	D2-40	Cam 5.2, AE1/AE3	EMA	others
Dysgerminoma	+	+	+	+	+	-/F+ (dot-like)	-	
Embryonal carcinoma	+	+	-	+	-/+	+	-	CD30+, SOX2+
Yolk sac tumor	+	+	-	-	-	+	-	AFP+ (not specific), Glpican3+
Choriocarcinoma	+/-	+/-	-	-	-	+	+(50%)	GATA3+, βHCG +

**Reference:**

1. Comin CE, Saieva C, Messerini L. h-caldesmon, calretinin, estrogen receptor, and Ber-EP4: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating epithelioid peritoneal mesothelioma from serous papillary carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol.* 2007 Aug;31(8):1139-48. doi: 10.1097/PAS.0b013e318033e7a8. PMID: 17667535.
2. Nofech-Mozes S, Khalifa MA, Ismiil N, Saad RS, Hanna WM, Covens A, Ghorab Z. Immunophenotyping of serous carcinoma of the female genital tract. *Mod Pathol.* 2008 Sep;21(9):1147-55. doi: 10.1038/modpathol.2008.108. Epub 2008 Jun 20. PMID: 18567994.
3. Ordóñez NG. Value of immunohistochemistry in distinguishing peritoneal mesothelioma from serous carcinoma of the ovary and peritoneum: a review and update. *Adv Anat Pathol.* 2006 Jan;13(1):16-25. doi: 10.1097/01.pap.0000201832.15591.1d. PMID: 16462153.
4. Conlon N, Silva A, Guerra E, Jelinic P, Schlappe BA, Olvera N, Mueller JJ, Tornos C, Jungbluth AA, Young RH, Oliva E. Loss of SMARCA4 expression is both sensitive and specific for the diagnosis of small cell carcinoma of ovary, hypercalcemic type. *The American journal of surgical pathology.* 2016 Mar;40(3):395. doi: 10.1097/PAS.0000000000000558
5. Baker PM, Oliva E. Immunohistochemistry as a tool in the differential diagnosis of ovarian tumors: an update. *Int J Gynecol Pathol.* 2005 Jan;24(1):39-55. PMID: 15626916.cite
6. Zhao C, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Barner R, Vang R. Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord-stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2009 Mar;33(3):354-66. doi: 10.1097/PAS.0b013e318188373d. PMID: 19033865.
7. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol.* 1998 Jun;29(6):551-8. doi: 10.1016/s0046-8177(98)80002-6. PMID: 9635673.