



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

卵巢癌

包含输卵管癌和原发性腹膜癌

版本 2.2023—2022.12.22

NCCN.org

患者 NCCN Guidelines 可于网址 [®www.nccn.org/patients](https://www.nccn.org/patients) 获取

续



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines 版本1.2023

卵巢癌

NCCN Guidelines [索引](#)
[目录](#)
[讨论](#)

***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

Jamie N. Bakkum-Gamez, MD Ω

Mayo Clinic Cancer Center

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

Mihaela Cristea, MD †

City of Hope National Medical Center

Maria 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 Research Center/
Seattle Cancer Care

Alliance Rachel Grisham, MD †

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 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 Ω

Massachusetts General Hospital

Elena Rater, MD Ω

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

David M. O'Malley, MD Ω

The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital and
Solove Research Institute

Sanja Percac-Lima, MD, PhD †

Massachusetts General Hospital Cancer Center

Elena Ratner, MD Ω

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Steven W. Remmenga, MD Ω

Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Premal Thaker, MD Ω

Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish
Hospital and Washington University School
of Medicine

Roberto Vargas, MD Ω

Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute

Theresa L. Werner, MD † ‡

Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Emese Zsiros, MD, PhD Ω

Roswell Park Comprehensive Cancer Center

NCCN

Franki Algieri

Lisa Hang, PhD

Ω 妇科肿瘤学
‡ 血液学/血液肿瘤学
† 内科
† 肿瘤内科
护理学
≠ 病理学
¥ 患者代表
* 讨论编写委员会成员

续



NCCN特别鸣谢

美国国家综合癌症网络肿瘤学临床实践指南（NCCN Guidelines®）卵巢癌中文版专家组

主编：

吴小华
复旦大学附属肿瘤医院

吴令英
中国医学科学院肿瘤医院

副主编：

高雨农
北京大学肿瘤医院

朱笕青
浙江省肿瘤医院

编委：

陈小祥
江苏省肿瘤医院

陈雅卿
浙江省肿瘤医院

陈友国
苏州大学附属第一医院

高庆蕾
华中科技大学同济医学院附属
同济医院

胡元晶
天津市中心妇产科医院

李贵玲
华中科技大学同济医学院附
属协和医院

李俊东
中山大学肿瘤防治中心

李莉
新疆医科大学附属肿瘤医院

李宁
中国医学科学院肿瘤医院

李庆水
山东省肿瘤医院

李蓉
重庆大学附属肿瘤医院

李玉芝
蚌埠医学院第一附属医院

刘子玲
吉林大学第一医院

唐洁
湖南省肿瘤医院

王国庆
陕西省肿瘤医院

温灏
复旦大学附属肿瘤医院

谢榕
福建省肿瘤医院

杨宏英
云南省肿瘤医院

杨佳欣
中国医学科学院北京协和医院

杨文涛
复旦大学附属肿瘤医院

杨英捷
贵州省肿瘤医院

周晓燕
复旦大学附属肿瘤医院

学术秘书：

冯征
复旦大学附属肿瘤医院

郭勤浩
复旦大学附属肿瘤医院



NCCN卵巢癌委员会成员名单

指南更新摘要

卵巢上皮性癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：

[临床表现、检查、临床分期、初始治疗 \(OV-1\)](#)

[不适合手术或理想肿瘤细胞减灭术可能性小的患者 \(OV-2\)](#)

[既往手术诊断：结果和初始治疗 \(OV-3\)](#)

[病理分期、初始化疗/初始辅助治疗 \(OV-4\)](#)

[初始治疗后：维持治疗 \(OV-5\)](#)

[监测/随访、疾病复发 \(OV-6\)](#)

[疾病状态、疾病持续或复发的治疗 \(OV-7\)](#)

少见卵巢癌：

[诊断 \(LCOC-1\)](#)

[癌肉瘤（恶性苗勒氏管混合瘤） \(LCOC-2\)](#)

[卵巢透明细胞癌 \(LCOC-3\)](#)

[卵巢黏液性癌 \(LCOC-4\)](#)

[1级子宫内膜样癌 \(LCOC-5\)](#)

[低级别浆液性癌 \(LCOC-6\)](#)

[卵巢交界性上皮性肿瘤（低度恶性潜能） \(LCOC-8\)](#)

[恶性性索-间质肿瘤 \(LCOC-11\)](#)

[恶性生殖细胞肿瘤 \(LCOC-12\)](#)

• [系统治疗方案 - 恶性生殖细胞/性索-间质肿瘤 \(LCOC-A\)](#)

• [监测 - 恶性生殖细胞/性索-间质肿瘤 \(LCOC-B\)](#)

[手术原则 \(OV-A\)](#)

[病理学原则 \(OV-B\)](#)

[系统治疗原则 \(OV-C\)](#)

[药物反应管理 \(OV-D\)](#)

[WHO 组织学分类 \(OV-E\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

[缩写 \(ABBR-1\)](#)

临床试验： NCCN认为对所有癌症患者的最佳治疗是临床试验。特别鼓励癌症患者参加临床试验。

NCCN会员机构的临床试验，[请点击这里：nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx。](#)

NCCN证据和共识分类： 除非另有说明，所有推荐均为2A类。
参见[NCCN证据和共识分类](#)。

NCCN首选分类： 所有建议都被认为是适当的。
参见[NCCN倾向类别](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines，临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。图进行复制。©2022。



卵巢癌NCCN指南2023年一版较2022年五版的更新内容如下：

OV-1

- 检查
 - 添加条目：临床需要时，进行生殖内分泌和不孕症 (REI) 评估
- 修订脚注g：在没有 BRCA1/2 突变的情况下，同源重组缺陷 (HRD) 状态可能提供相关 PARP 抑制剂 (PARPi) 治疗获益程度的信息。（也适用于 OV-2、OV-3 和 OV-5）
- 脚注 h
 - 添加条目：临床需要时，进行子宫内膜活检。（也适用于 OV-2 和 OV-3）

OV-5

- 维持治疗
 - 初始治疗期间未使用贝伐珠单抗
 - ◇ 增加卢卡帕利作为 BRCA1/2 野生型或未知型和胚系或体系 BRCA1/2 突变的选择
 - 贝伐珠单抗作为初始治疗的一部分
 - ◇ 贝伐珠单抗+奥拉帕利治疗HR缺陷的治疗选择推荐级别提高到1类
 - ◇ 增加贝伐珠单抗单药作为HR缺陷的治疗选择
 - ◇ 增加卢卡帕利作为胚系或体系 BRCA1/2 突变的治疗选择
- 修订脚注 y：在贝伐珠单抗一线治疗后，胚系或体系 BRCA1/2 突变患者使用 PARPi 单药（奥拉帕利、尼拉帕利或卢卡帕利）维持治疗的数据有限。然而，根据 PARPi 维持治疗对其他亚组的获益程度，此人群可以考虑 PARPi 单药。

OV-6

- 监测/随访
 - 修订条目 2：根据临床需要进行体格检查包含盆腔检查（也适用于 LCOC-7 和 LCOC-10）
- 修订脚注：应当在 CLIA认证的机构中对最新可用的肿瘤样本进行分子检测。肿瘤分子检测至少应包括能够识别肿瘤特异性或肿瘤类型无关靶向治疗潜在获益群体的检测，包括但不限于 BRCA1/2、HRD 状态、MSI、MMR、TMB、FR α 、RET 和 NTRK（如果先前的检测不包括这些标志物）。鉴于 LCOC 有限的治疗方案，更全面的检测对这一群体可能更为重要。（也适用于 OV-7、OV-8、LCOC-7、OV-C 8 和 OV-C 9A）

OV-8

- 修订脚注 II：PARPi 选项包括奥拉帕利、尼拉帕利或卢卡帕利。适用于已接受至少两线铂类治疗的铂敏感疾病患者（首选 BRCA 突变患者）。对于已接受至少两线铂类治疗的铂类敏感疾病患者。无论 BRCA 状态如何，奥拉帕利和卢卡帕利均可使用（首选用于 BRCA 突变的患者）。尼拉帕利仅限于有害或疑似有害 BRCA 胚系突变的患者。卢卡帕利仅限于有害或疑似有害 BRCA 突变的患者。PARPi 维持治疗超过 24 个月时应谨慎。关于在先前接受过 PARPi 治疗或复发治疗接受贝伐珠单抗的患者中使用 PARPi 维持的数据有限。目前不推荐将贝伐珠单抗/PARPi 联合用于复发后的维持治疗。



卵巢癌NCCN指南2023年一版较2022年五版的更新如下：

LCOC-8

- 卵巢交界性上皮肿瘤（LMP）
 - 既往完全手术切除
 - ◇ 修订限制：无低级别浆液性癌（浸润性种植）

LCOC-10

- 手术评估+减瘤术，如果适合
 - 修订限制：卵巢交界性上皮肿瘤（LMP）的低级别浆液性癌（浸润性种植）

OV-A（第4页）

- 手术原则：
 - 保留生育能力的手术
 - ◇ 修订子条目：根据临床需要，转诊至生殖内分泌学家进行评估和 REI 咨询。

OV-B（第1页）

- 病理学原则：
 - 肿瘤分子分析
 - ◇ 修订子条目 1：...包括 BRCA1/2、杂合性缺失 (LOH) 或在无胚系 BRCA 突变的情况下的同源重组缺陷 (HRD) 状态。
 - ◇ 修订子条目 2：...包括但不限于 BRCA1/2、HRD 状态、微卫星不稳定 (MSI)、错配修复 (MMR)、肿瘤突变负荷 (TMB)、BRAF、FRα、RET 和 NTRK，如果先前的检测不包括这些标志物。
 - ◇ 添加子条目：当基于组织的分析在临床上不可行时，可以对循环肿瘤 DNA (ctDNA 或液体活检) 进行分子分析。

OV-C（第3页）

- 系统治疗原则
 - 修订尼拉帕利单药治疗、复发化疗后维持治疗的剂量/给药：
 - ◇ 300 mg 每日一次口服（对于基线体重<77 kg和/或血小板计数<150,000/mm³的患者，初始剂量为 200 mg 每日一次；2 至 3 个月后，在没有血液毒性的情况下，可考虑升级至 300 mg 每日一次）
 - 添加卢卡帕利单药治疗方案
 - ◇ 背景：一线化疗后维持
 - ◇ 剂量/给药：600 mg PO，每日两次
 - ◇ 持续时间：直到疾病进展或不可接受的毒性或长达24个月

OV-C（第5页）

- I 期肿瘤的初始治疗
 - 低级别浆液性（IC期）/ I 级子宫内膜样（IC期）
 - ◇ 修订‘其他推荐方案’（也适用于 II-IV 期疾病，OV-C 第 6 页）
 - 卡铂/脂质体多柔比星 ± 来曲唑维持（2B类）或其他激素治疗（2B类）
 - 多西他赛/卡铂 ± 来曲唑维持（2B类）或其他激素治疗（2B类）
 - 激素治疗（醋酸亮丙瑞林、三苯氧胺、氟维司群）（2B类）



卵巢癌NCCN指南2023年一版较2022年五版的更新如下：

- 修订脚注 g：老年患者-70岁以上的个体和有合并症的患者可能对 NCCN 指南中推荐的联合化疗方案不耐受。根据临床判断和对治疗的预期耐受性，改变剂量（见OV-C，第7页）可能适用于患有上皮性卵巢癌（包括癌肉瘤、透明细胞、粘液性和低级别浆液性）的老年患者-个体。已经开发了用于预测化疗毒性的算法。（也适用于 OV-C 第 6 页）

OV-C（第 6 页）

- II-IV 期疾病的初始治疗
 - 添加多西他赛/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持 (GOG-218) 方案至 ‘所有疾病类型的其他推荐方案’

OV-C（第 7 页）

- 初始系统治疗推荐剂量
 - 添加多西他赛/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持 (GOG-218) 方案和剂量
 - 修订标题：老年患者（年龄>70岁）-70岁以上的个体和/或患有合并症的患者
- 脚注 m：卡铂给药指南链接已更新。

OV-C（第 8 页）

- 铂敏感疾病的复发治疗
 - 其他推荐方案
 - ◇ 靶向治疗：尼拉帕利/贝伐珠单抗方案从 2A 类变为 2B 类
 - 特定情况推荐方案
 - ◇ 增加靶向治疗：塞普替尼（用于 RET 基因融合阳性肿瘤）（也适用于 OV-C 第 9 页）
- 修订脚注 t：对于 70 岁以上的个体老年患者的推荐剂量，请参阅 OV-C 第 7 页。（也适用于 OV-C，第 9A 页）

OV-C（第 9 页）

- 铂耐药疾病的复发治疗
 - 首选方案
 - ◇ 添加靶向治疗：索米妥昔单抗（用于FRα-表达肿瘤）
 - 其他推荐方案
 - ◇ 添加细胞毒性治疗：
 - 基于卡铂的方案（单药或联合）：
 - 卡铂
 - 卡铂/多西他赛
 - 卡铂/紫杉醇（每周）
 - 卡铂/吉西他滨±贝伐珠单抗
 - 卡铂/脂质体多柔比星±贝伐珠单抗
 - 卡铂/紫杉醇±贝伐珠单抗
 - 吉西他滨/顺铂
 - 伊沙匹隆/贝伐珠单抗（2B 类）
 - 在特定情况下可用
 - ◇ 添加基于卡铂的方案：
 - 卡铂/紫杉醇（年龄>70岁）
 - 卡铂/白蛋白结合型紫杉醇（用于已证实的紫杉烷过敏）
 - ◇ 添加靶向治疗：索米妥昔单抗（用于FRα-表达肿瘤）（2B 类）
- 添加脚注*：请勿用于铂类难治性疾病。
- 添加脚注 y：对于之前接受过紫杉烷治疗的患者。

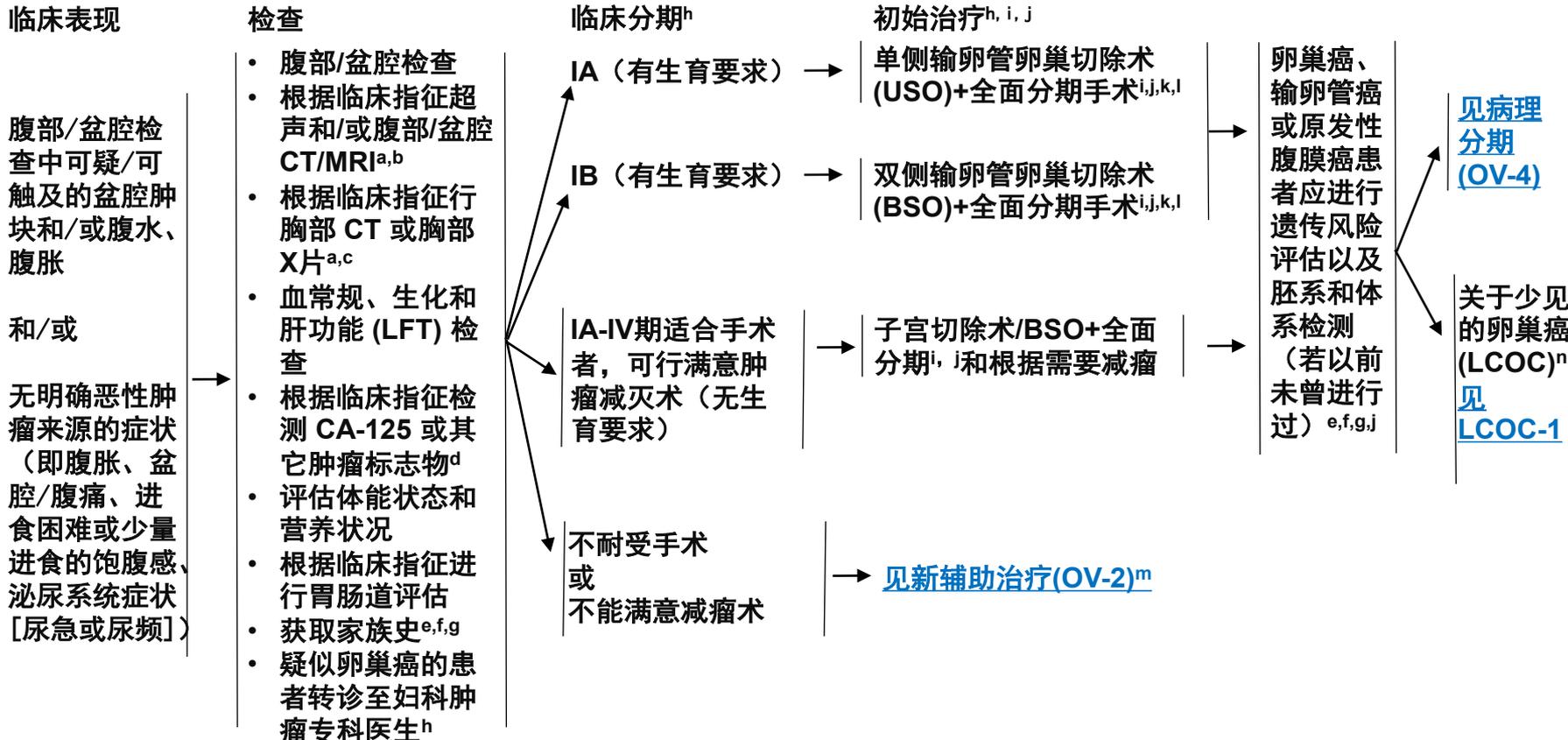
OV-C（第 11 页）

- 参考文献已更新。

更新



卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌



通过既往手术或组织活检（细胞病理学）进行诊断

见检查、结果和初始治疗(OV-3)

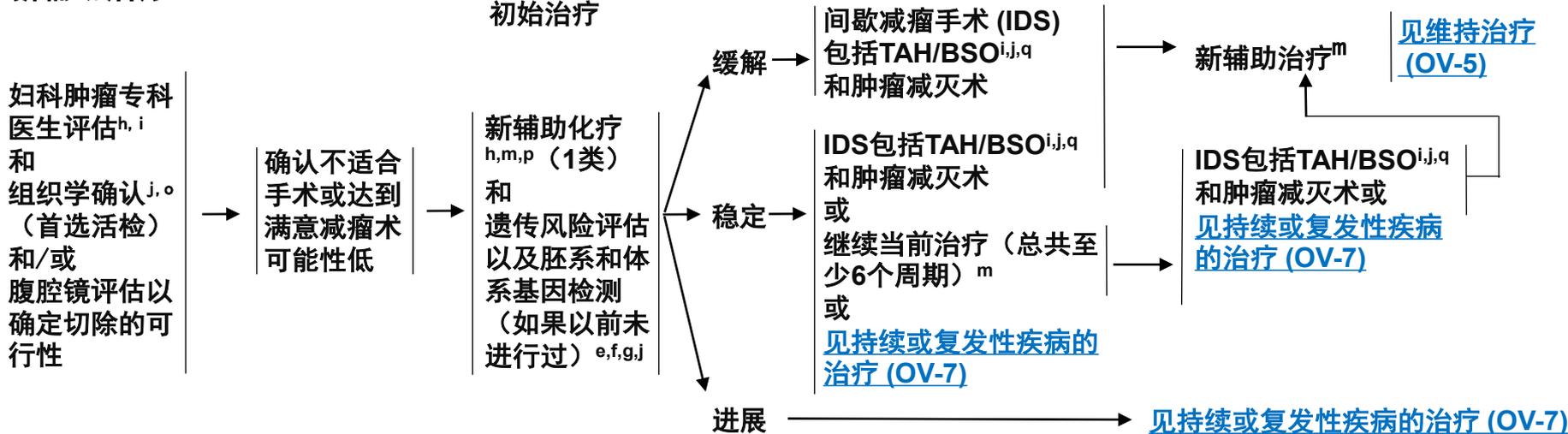
^a 根据需要使用口服和静脉造影剂（除非有禁忌）和直肠对比剂进行成像。
^b 不确定的病变可经过PET/CT、MRI或PET/MRI检查改变治疗方案。
^c 如果怀疑转移性或播散性病灶，选择胸部CT。
^d 其它肿瘤标志物包括抑制素、β-人绒毛膜促性腺激素(β-hCG)、胎甲球、乳酸脱氢酶(LDH)、癌胚抗原(CEA)和CA 19-9。有关诊断检测的意义，见讨论。
^e 见NCCN遗传/家族高危评估指南：乳腺、卵巢和胰腺和结直肠。
^f 胚系和体系BRCA1/2状态指导维持治疗。
^g 无BRCA1/2突变时，同源重组(HR)状态可以提供相关PARP抑制剂(PARPi)治疗获益程度的信息（见OV-B）。

^h 建议由妇科肿瘤专科医生评估：
 • 所有疑似卵巢癌患者，已发表的数据表明，由妇科肿瘤专科医生进行初步评估和减瘤术可带来生存优势。
 • 评估是否适合接受手术治疗以及新辅助化疗的使用。
 • 治疗隐匿性浆液性输卵管上皮内瘤(STICs)。
 • 考虑对选择性的患者进行腹腔镜探查以评估手术减瘤的可能性。
 • 临床提示需要进行子宫内膜活检。
ⁱ 见手术原则(OV-A)。
^j 见病理学原则(OV-B)。
^k 根据组织病理学，IC期患者的一种选择。
^l 为未来可能的辅助生殖技术保留子宫。
^m 见系统治疗原则(OV-C)和药物反应管理(OV-D)。
ⁿ 癌肉瘤、透明细胞、黏液瘤、低级别浆液性癌、I级子宫内膜样癌、交界性上皮瘤、恶性性索间质瘤和生殖细胞瘤。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



不适合手术或不能达到满意的细胞减灭术 新辅助治疗



^e见 [NCCN 遗传/家族高危评估指南：乳腺、卵巢和胰腺和结直肠](#)。

^f胚系和体系 *BRCA1/2* 状态指导维持治疗。

^g无 *BRCA1/2* 突变时，同源重组 (HR) 状态可以提供相关 PARP 抑制剂 (PARPi) 治疗获益程度的信息 (见 [OV-B](#))。

^h建议由妇科肿瘤专科医生评估：

- 所有疑似卵巢癌患者；已发表的数据表明，由妇科肿瘤专科医生进行初步评估和减瘤术可带来生存优势。
- 评估是否适合接受手术治疗以及新辅助化疗的使用。
- 治疗隐匿性浆液性输卵管上皮内癌 (STICs)。
- 考虑对选择性的患者进行腹腔镜探查以评估手术减瘤的可能性。
- 临床提示需要进行子宫内膜活检。

ⁱ见 [手术原则 \(OV-A\)](#)。

^j见 [病理学原则 \(OV-B\)](#)。

^m见 [系统治疗原则 \(OV-C\)](#) 和 [药物反应管理 \(OV-D\)](#)。

^o如果不能活检，可以使用腹水或胸水细胞病理学并结合 CA-125:CEA 比值>25。

^p最好在 3-4 个周期后手术治疗；然而，需要妇科肿瘤专科医生的临床判断，可以在 4-6 个周期后进行手术。

^qIII期者在 IDS 时，可以使用顺铂 (100 mg/m²) 腹腔热灌注化疗 (HIPEC)。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



既往手术诊断

在近期手术后确诊为新发卵巢癌的患者

- 由妇科肿瘤专科医生进行评估^h
- 获取家族史^e
- 遗传风险评估以及胚系和体系检测^{e, f, g} (未检测过)
- 回顾既往影像学资料、手术记录和病理学^j
- 根据临床指征进行影像学检查^a (如胸部/腹部/盆腔CT/MRI、PET/CT和/或超声)
- CBC、LFT等生化指标
- CA-125或其它有临床指征的肿瘤标志物

结果

无残余病灶证据
(可疑I期)无残留病灶证据
(可疑II-IV期)

有残留病灶证据

癌肉瘤 (见LCOC-2)
或
卵巢交界性上皮肿瘤 (见LCOC-8)
或
恶性生殖细胞肿瘤 (见LCOC-10)
或
恶性性索-间质肿瘤 (见LCOC-11)

初始治疗

手术分期^{i,j} (未曾做过), 以提示考虑观察或系统治疗^r手术分期^{i,j} (未曾做过); 以提示系统治疗^r可切除的可疑残余病灶 → 肿瘤细胞减灭术^{i,j}

不可切除的残余病灶 → 见新辅助治疗 (OV-2)

见辅助治疗 (OV-4)

^a 根据需要使用口服和静脉造影剂 (除非有禁忌) 和直肠对比剂进行成像。

^d 其它肿瘤标志物包括抑制素、β-人绒毛膜促性腺激素 (β-hCG)、胎甲球、乳酸脱氢酶 (LDH)、癌胚抗原 (CEA) 和 CA 19-9。有关诊断检测的意义, 见讨论。

^e 见 [NCCN 遗传/家族高危评估指南: 乳腺、卵巢和胰腺和结直肠](#)。

^f 胚系和体系 BRCA1/2 状态指导维持治疗。

^g 无 BRCA1/2 突变时, 同源重组 (HR) 状态可以提供相关 PARP 抑制剂 (PARPi) 治疗获益程度的信息 (见 OV-B)。

^h 建议由妇科肿瘤专科医生评估:

- 所有疑似卵巢癌患者; 已发表的数据表明, 由妇科肿瘤专科医生进行初步评估和减瘤术可带来生存优势。

- 评估是否适合接受手术治疗以及新辅助化疗的使用。

- 治疗隐匿性浆液性输卵管上皮内癌 (STICs)。

- 考虑对选择性的患者进行腹腔镜探查以评估手术减瘤的可能性。

- 临床提示需要进行子宫内膜活检。

ⁱ 见 [手术原则 \(OV-A\)](#)。

^j 见 [病理学原则 \(OV-B\)](#)。

^r 虽然全面分期手术尚未证明可以提高无残余病灶患者的生存率, 但对于确定最合适的术后治疗方案 (包括辅助化疗和维持治疗的选择) 可能很重要。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

OV-3



病理分期^{s, t}

初始化疗/初始辅助治疗^u

少见卵巢癌 (LCOC)
全部分期^{n, t}

[见 LCOC-1](#)

IA或IB期

2级子宫内膜样癌

3级子宫内膜样癌/
高级别浆液性癌^s

观察
或铂为基础的静脉化疗^{m, u} [[见I期的初始方案 \(OV-C, 第5页\)](#)]

铂为基础的静脉化疗^{m, u} [[见I期疾病的初级方案 \(OV-C, 第5页\)](#)]

对症处理和最佳支持治疗。可适当参考姑息治疗评估。

- [见 NCCN 姑息治疗指南](#)
- [见 NCCN 生存指南](#)

[见监测/随访 \(OV-6\)](#)

IC期 (高级别浆液性或
2/3级子宫内膜样)

II期
III期
IV期

铂为基础的化疗 [[见II-IV期疾病的初始方案 \(OV-C, 第6页\)](#)]^{m, u}

对症处理和最佳支持治疗。可适当参考姑息治疗评估。

- [见 NCCN 姑息治疗指南](#)
- [见 NCCN 生存指南](#)

[见维持治疗 \(OV-5\)](#)

^m 见 [系统治疗原则 \(OV-C\)](#) 和 [药物反应管理 \(OV-D\)](#)。

ⁿ 癌肉瘤、透明细胞癌、黏液瘤、低级别浆液瘤、1级子宫内膜样癌、交界性上皮瘤、恶性性索间质瘤和生殖细胞瘤。

^s 病理学家建议将浆液性卵巢癌分类为低级别或高级别，2级浆液属于高级别。

^t 病理专家复读切片确认组织学诊断。见 [WHO 组织学分类 \(OV-E\)](#)。

^u 接受初始化疗的患者将按如下方式进行监测：

1. 每 1-3 个周期：体检并进行盆腔检查
2. 根据需要，行血常规及生化检查
3. 在每个化疗周期之前行CA-125 或其它肿瘤标志物水平
4. 胸部/腹部/盆腔增强 CT 或 MRI、PET/CT（颅底至大腿中部）或 PET（如有指征）。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为2A类。

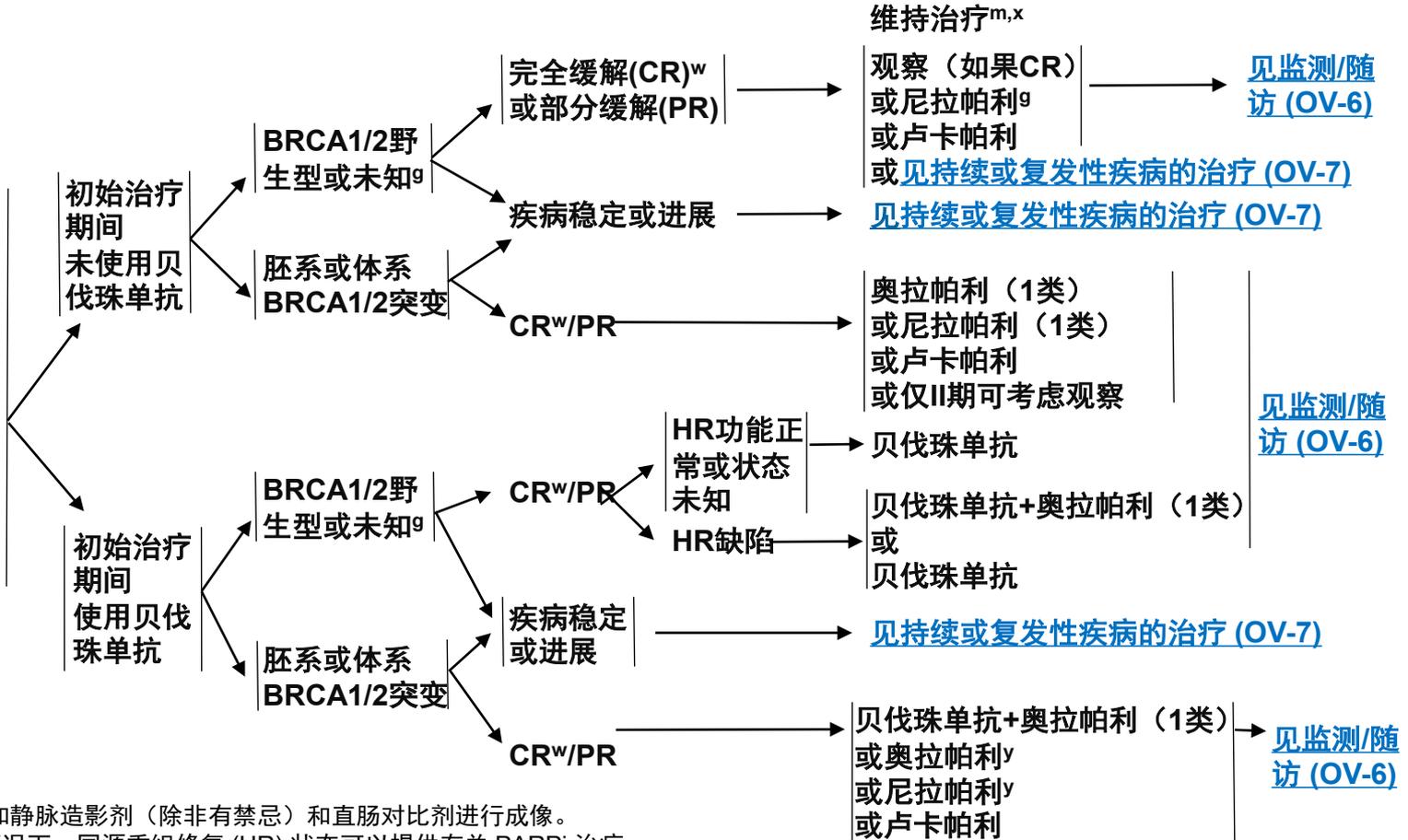
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌

II、III、IV期^v
初始治疗后

II-IV期^v
(初始治疗后)
• 根据临床指征进行影像学检查^m;
• 胸部/腹部/盆腔CT、MRI、PET/CT或PET (颅底至大腿中部)



^a 根据需要使用口服和静脉造影剂 (除非有禁忌) 和直肠对比剂进行成像。
^g 无 BRCA1/2 突变情况下, 同源重组修复 (HR) 状态可以提供有关 PARPi 治疗获益程度的信息 (见 OV-B)。
^m 见系统治疗原则 (OV-C) 和药物反应管理 (OV-D)。
^v 对 II-IV 期高级别浆液性或 2/3 级子宫内膜样癌的初步治疗后建议; 有 BRCA1/2 突变的透明细胞癌或癌肉瘤。
^w 没有明确的疾病证据。

^x II期患者使用 PARPi 维持治疗的数据有限。
^y 在贝伐珠单抗一线治疗后, 胚系或体系 BRCA1/2 突变的患者使用单药 PARPi (奥拉帕利, 尼拉帕利或卢卡帕利) 维持治疗的数据有限。然而根据 PARPi 维持治疗对其它亚组的获益程度, 可以考虑单药 PARPi。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为 2A 类。
 临床试验: NCCN 认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



监测/随访

疾病复发^{aa}经过初始治疗后的
I 期
II 期
III 期
IV 期

- 2年内每2-4月随访一次
3年后每3-6月随访一次
5年后每12月随访一次
- 根据临床需要进行体格检查，包括盆腔检查
- 如有指征：胸部/腹部/盆腔CT、MRI、PET/CT或PET（颅底至大腿中部）^a
- 如有指征：血常规和生化检查
- 如果初始异常，CA-125^z或其它肿瘤标志物
- 遗传风险评估（如果未做过^e）
- 参考，长期健康护理（见 [NCCN 生存指南](#)）

既往无化疗
CA-125升高，
或
既往无化疗
临床复发

- 如有指征，行影像学检查：^{a,bb} 胸部/腹部/盆腔CT、MRI、PET/CT或PET
- 肿瘤分子检测^{cc}（如果未做过）

[见初始治疗 \(OV-1\)](#)既往曾化疗
临床复发

- 如有指征，影像学检查：^{a,bb} 胸部/腹部/盆腔CT、MRI、PET/CT或PET
- 肿瘤分子检测^{cc}（如果未做过）

[见持续或复发性疾病的治疗 \(OV-7\)](#)

既往曾化疗，CA-125持续上升

- 如有指征，影像学检查：^{a,bb} 胸部/腹部/盆腔CT、MRI、PET/CT或PET
- 肿瘤分子检测^{cc}（如果未做过）

延迟治疗直至临床复发
或
立即治疗（2B类）^m
或
参加临床试验^a 根据需要服用口服和静脉造影剂（除非有禁忌）和直肠对比剂进行成像。^e 见 [NCCN 遗传/家族性高风险评估指南：乳腺、卵巢、胰腺及结直肠](#)。^m 见 [系统治疗原则\(OV-C\)](#)和 [药物反应管理\(OV-D\)](#)。^z 完成初始治疗后，关于CA-125监测卵巢癌疗效的数据见 [美国妇科肿瘤学会\(SGO\)声明及讨论](#)。^{aa} 关于对症处理和最佳支持治疗请参阅 [NCCN 姑息治疗指南](#)。如有相应情况，请参考姑息治疗评估。^{bb} 当肿瘤标志物和体检均不能确定，同时伴有高复发风险，需要进行影像学监测。^{cc} 应当在CLIA认证的机构中对最新可用的肿瘤样本进行分子检测。肿瘤分子检测至少应包括能够识别肿瘤特异性或肿瘤类型无关靶向治疗潜在获益群体的检测，包括但不限于BRCA1/2、HRD状态、MSI、MMR、TMB、FRα、RET和NTRK（如果先前的检测不包括这些标志物）。鉴于LCOC有限的治疗方案，更全面的检测对这一群体可能更为重要。（见 [OV-B](#)）。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

OV-6



疾病状态^{e,cc,dd}

持续或复发的治疗^{m,ff,gg,hh}

铂耐药患者:^{ee}
初始治疗、维持治疗或复发治
疗后进展
或
疾病稳定或持续（如果未接受
维持治疗）
或
完全缓解，但在完成化疗后 <
6个月内复发

临床试验^{ii,ji}
和/或
最佳支持治疗（见 [NCCN 姑息治疗指南](#)）
和/或
复发治疗（见 [OV-C, 第9页](#)）^{m,ii,kk}

铂敏感患者:^{ee}
完成化疗完全缓解后 ≥6月复发

[见OV-8](#)

^e见[NCCN遗传/家族性高风险评估指南：乳腺、卵巢、胰腺及结直肠](#)。

^m见[系统治疗原则 \(OV-C\)](#) 和 [药物反应管理 \(OV-D\)](#)。

^{cc}应当在 CLIA认证的机构中对最新可用的肿瘤样本进行分子检测。肿瘤分子检测至少应包括能够识别肿瘤特异性或肿瘤类型无关靶向治疗潜在获益群体的检测，包括但不限于 BRCA1/2、HRD 状态、MSI、MMR、TMB、FRα、RET 和 NTRK（如果先前的检测不包括这些标志物）。鉴于 LCOC 有限的治疗方案，更全面的检测对这一群体可能更为重要。

^{dd}在开始治疗持续性/复发性疾病之前如果没有做过肿瘤分子检测，应进行肿瘤分子检测。

^{ee}当不能确定铂敏感与铂耐药时；应根据临床诊断和实际情况确定治疗方案。

^{ff}关于复发性/持续性少见卵巢癌的初始和维持治疗的数据有限。

^{gg}在复发治疗期间和之后，应评估肿瘤标记物和影像学检查（与以前使用的检查对比），以记录疗效和/或疾病状态。

^{hh}见[辅助姑息性外科治疗 \(OV-A, 第4页\)](#)。

ⁱⁱ在连续 2 个治疗方案中进展且无临床获益证据的患者，很少能从其它治疗中获益。高度个体化原则，选择临床试验，支持性治疗及其它治疗。

^{ji}强烈推荐患者参加新药物临床试验。

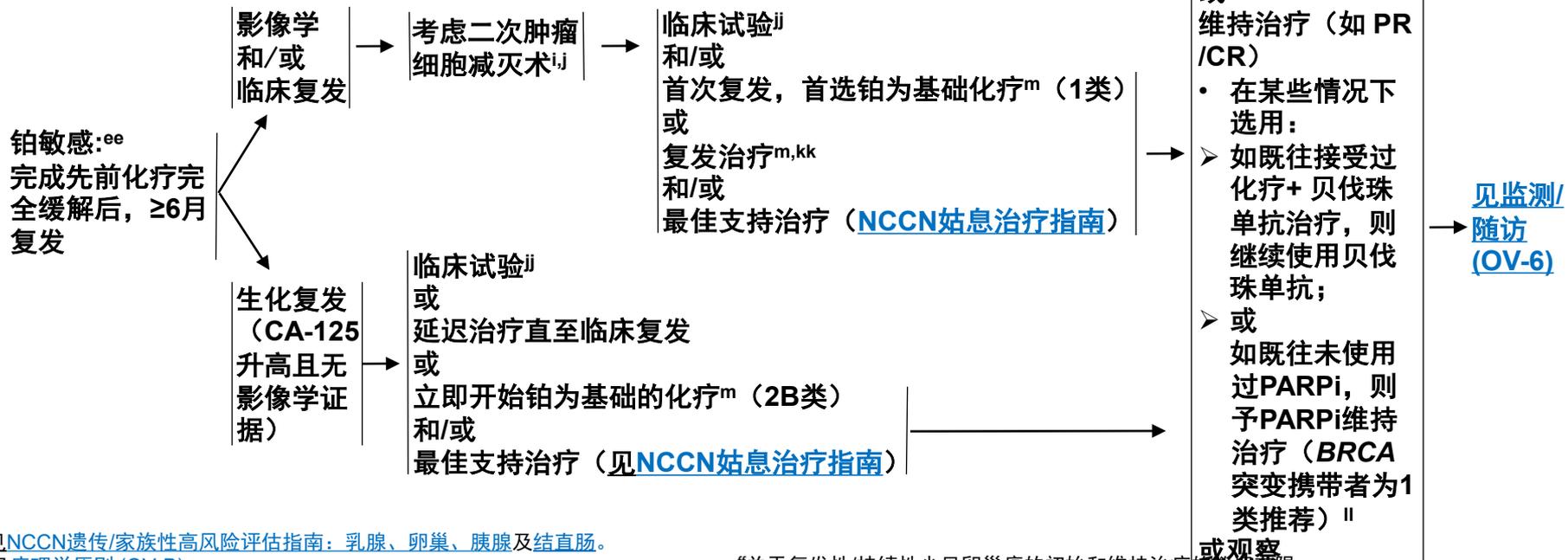
^{kk}可以考虑姑息性局部放疗。

**注：除非另有说明，否则所有推荐均为2A类。
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。**



疾病状态^{e, cc, dd}

铂敏感复发的治疗^{m, ff, gg, hh}



^e见NCCN遗传/家族性高风险评估指南: 乳腺、卵巢、胰腺及结直肠。

^j见病理学原则 (OV-B)。

^m见系统治疗原则 (OV-C) 和药物反应管理 (OV-D)。

^{cc}在核准的CLIA (化学发光免疫分析) 设施中对新鲜及含有肿瘤的组织进行分子检测。肿瘤分子分析至少包括已确定具有肿瘤特异性的检测, 或尚不确定是否获益但具有潜在获益的靶向治疗的检测, 包括BRCA1/2、HR 状态、MSI、TMB、NTRK, 或更多 (如果先前的检测不包括这些标志物)。对于已获准的LCOC有限的治疗方案, 更全面的检测可能特别重要的(见OV-B)。(见OV-B)。

^{dd}在开始治疗持续性/复发性疾病之前如果没有做过肿瘤分子检测, 应进行肿瘤分子检测。

^{ee}当不能确定铂敏感与铂耐药时; 应根据临床诊断和实际情况确定治疗方案。

^{ff}关于复发性/持续性少见卵巢癌的初始和维持治疗的数据有限。

^{gg}在复发治疗期间和之后, 应评估肿瘤标记物和影像学检查 (与以前使用的检查对比), 以记录疗效和/或疾病状态。

^{hh}见辅助姑息性手术规程 (OV-A, 第4页)。

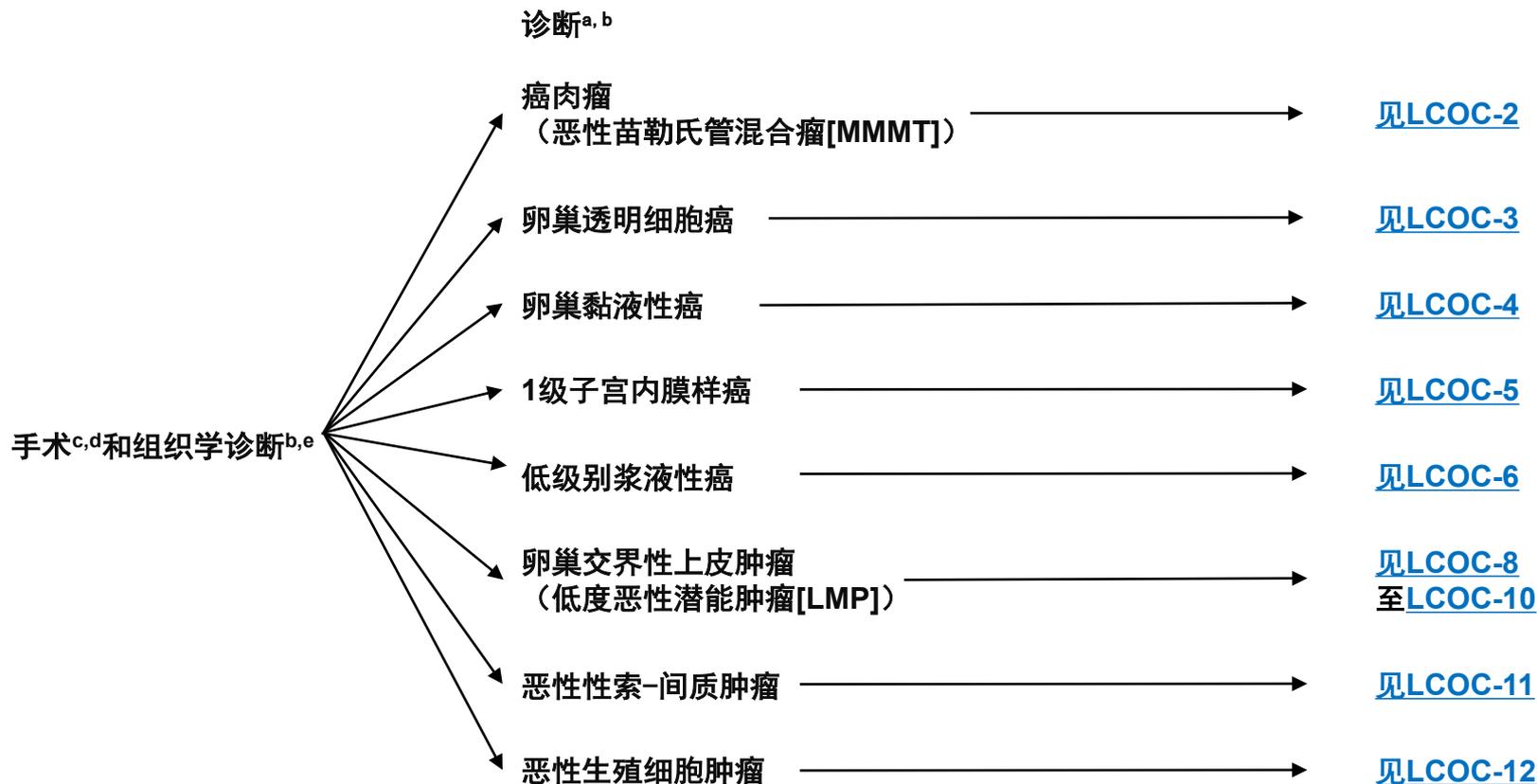
^{jj}强烈推荐患者参加新药物临床试验。

^{kk}可以考虑姑息性局部放疗。

^{ll}PARPi 选项包括奥拉帕利、尼拉帕利或卢卡帕利。适用于已接受至少两线铂类治疗的铂敏感疾病患者 (首选 BRCA 突变患者)。对于已接受至少两线铂类治疗的铂类敏感疾病患者。无论 BRCA 状态如何, 奥拉帕利和卢卡帕利均可使用 (首选用于 BRCA 突变的患者)。尼拉帕利仅限于有害或疑似有害 BRCA 胚系突变的患者。卢卡帕利仅限于有害或疑似有害 BRCA 突变的患者。PARPi 维持治疗超过 24 个月时应谨慎。关于在先前接受过 PARPi 治疗或复发治疗接受贝伐珠单抗的患者中使用 PARPi 维持的数据有限。目前不推荐将贝伐珠单抗 /PARPi 联合用于复发后的维持治疗。

注: 除非另有说明, 否则所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为, 任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



^a 见 [WHO 组织学分类 \(OV-E\)](#)。

^b 少见卵巢癌的新兴疗法，对其确定潜在途径具有价值，并且可用于临床试验招募。因为肿瘤分子检测可能有助于指导治疗，因此，如果之前没有进行过，则考虑进行肿瘤分子检测。因为这些癌症的发病有限，所以很难获得前瞻性数据。个体化治疗可能是这些罕见肿瘤的最佳治疗方法。[卵巢癌科学现状委员会等。卵巢癌：研究和护理中不断发展的模式。华盛顿（DC）：国家科学院出版社（美国）版权所有 2016 年美国国家科学院。版权所有；2016.]

^c 见 [手术原则 \(OV-A\)](#)。

^d 见 [病理学原则 \(OV-B\)](#)。

^e 少见卵巢癌通常在手术后诊断。见 [检查 \(OV-1\)](#)。

注：除非另有说明，否则所有推荐均为2A类。

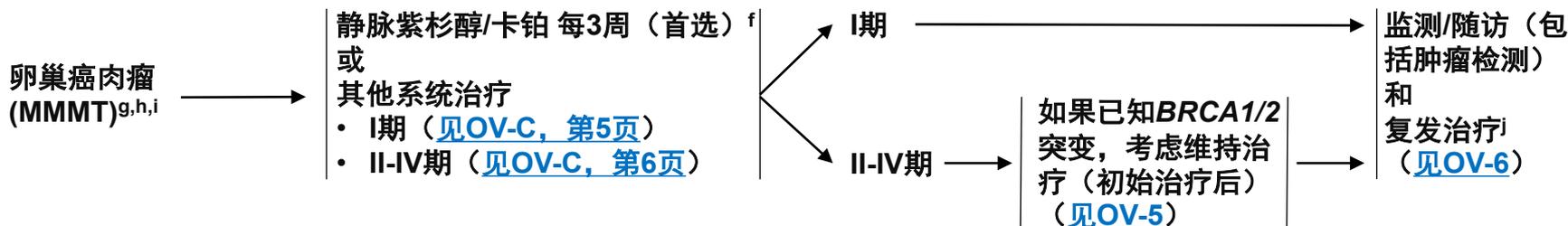
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



病理诊断^a

辅助治疗^f

监测/随访



^a 见WHO组织学分类 (OV-E)。

^f 见系统治疗原则 (OV-C) 和药物反应管理 (OV-D)。

^g 如果以前未进行过，考虑分期手术和切除残余病灶 (见OV-3)。

^h 如果之前未进行过，考虑进行胚系和体系检测 (见OV-B)。

ⁱ 胚系和体系BRCA1/2状态指导维持治疗。非BRCA1/2突变，HR状态可以提供PARPi治疗获益程度的信息。

^j 复发/持续性 LCOC 的初始和维持治疗数据有限。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

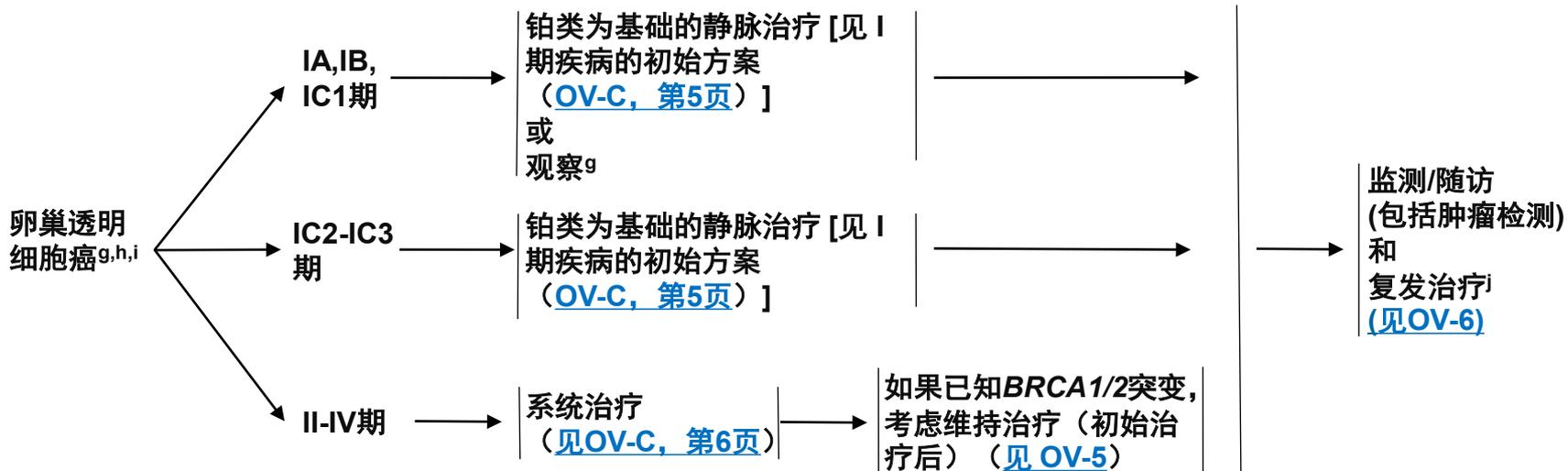
LCOC-2



病理诊断^a

辅助治疗^f

监测/随访



^a 见WHO组织学分类 (OV-E)。

^f 见系统治疗原则 (OV-C) 和药物反应管理 (OV-D)。

^g 如果以前未进行过，考虑分期手术和切除残余病灶 (见OV-3)。

^h 如果之前未进行过，考虑进行胚系和体系检测 (见OV-B)。

ⁱ 胚系和体系BRCA1/2状态指导维持治疗。非BRCA1/2突变，HRD状态可以提供PARPi治疗获益程度的信息。

^j 复发/持续性 LCOC 的初始和维持治疗数据有限。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

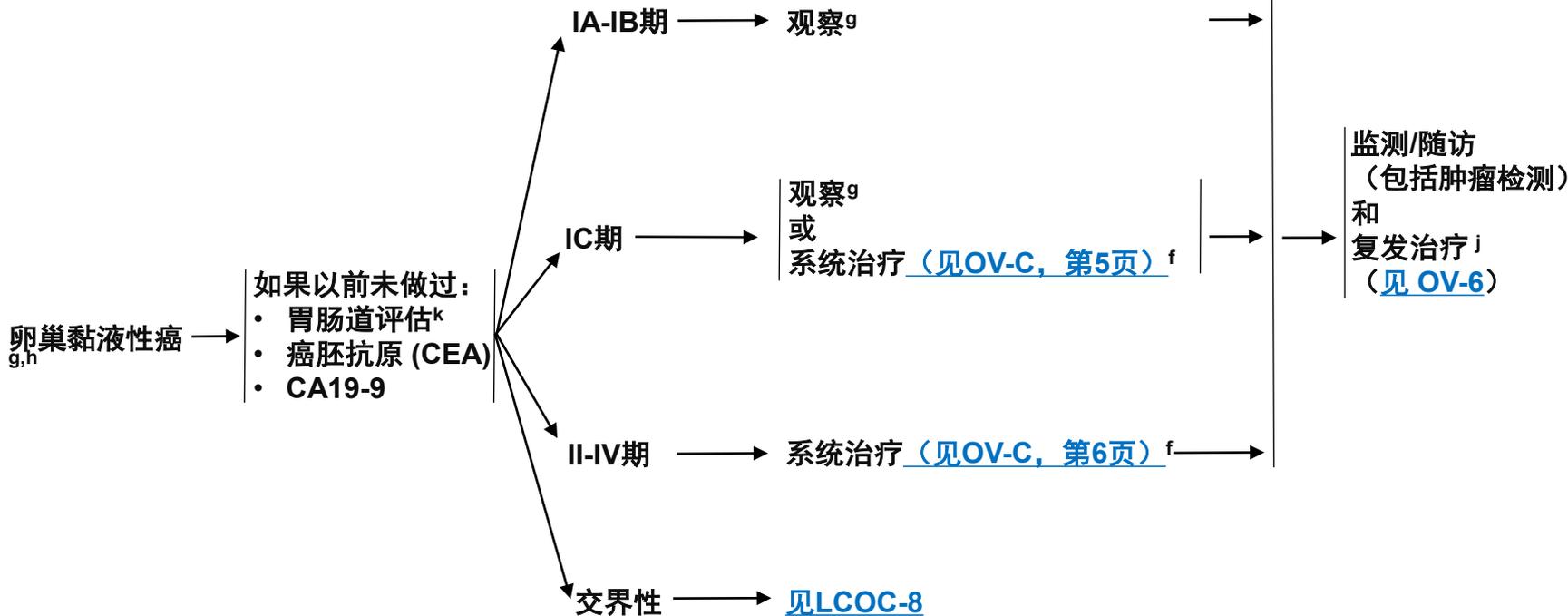


病理诊断^a

附加检查

辅助治疗^f

监测/随访



^a 见WHO组织学分类 (OV-E)。

^f 见系统治疗原则 (OV-C) 和药物反应管理 (OV-D)。

^g 如果以前未进行过，考虑分期手术和切除残余病灶 (见 OV-3)。

^h 如果之前未进行过，考虑进行胚系和体系检测 (见 OV-B)。

^j 复发/持续性 LCOC 的初始和维持治疗数据有限。

^k 附加检查包括但不限于内镜对上下消化道的评估，以帮助鉴别转移性胃肠道恶性肿瘤与原发性黏液性卵巢癌。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

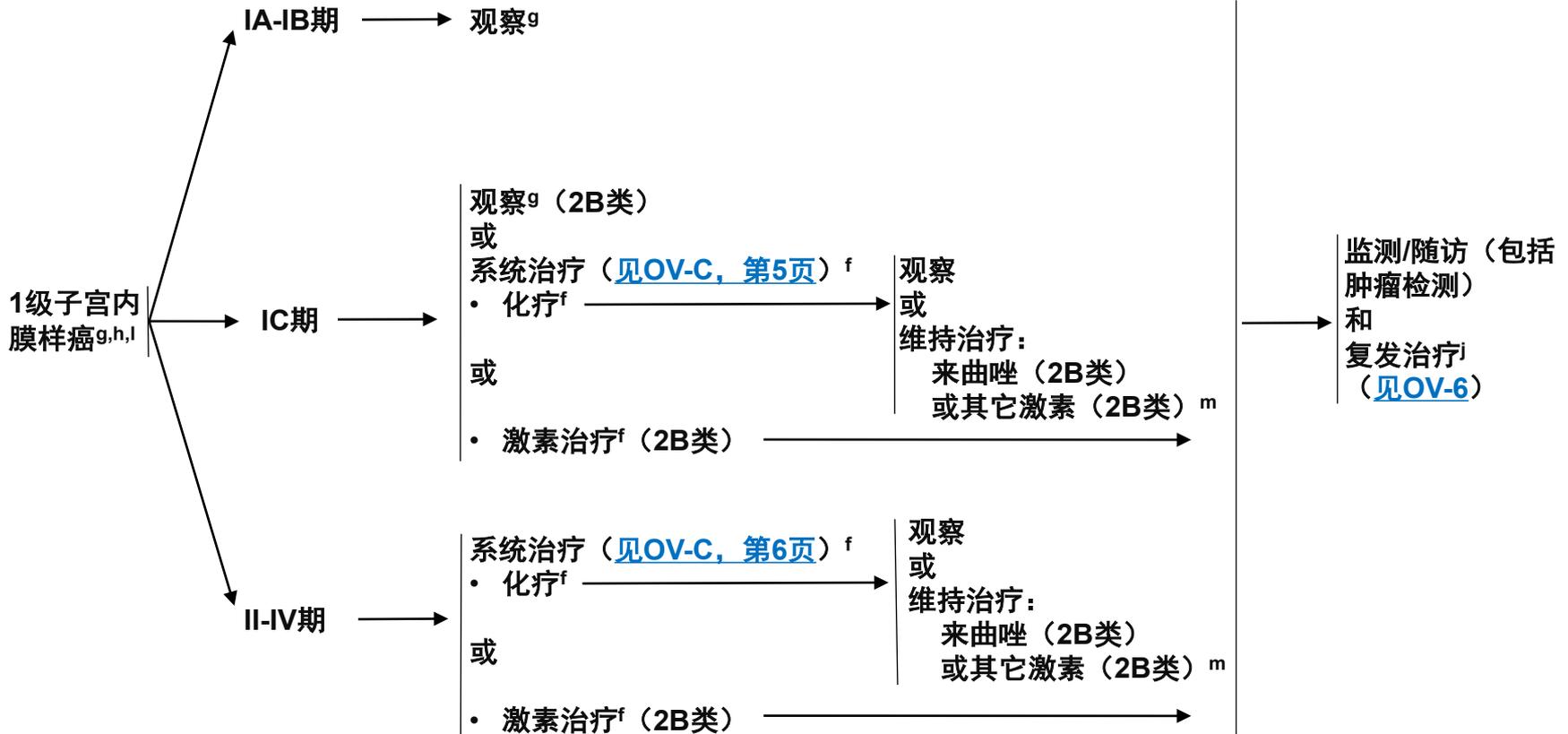
临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



病理诊断^a

辅助治疗

监测/随访



^a 见WHO组织学分类 (OV-E)。

^f 见系统治疗原则 (OV-C) 和药物反应管理 (OV-D)。

^g 如果以前未进行过，考虑分期手术和切除残余病灶 (见OV-3)。

^h 如果之前未进行过，考虑进行胚系和体系检测 (见OV-B)。

^j 关于复发/持续性 LCOC 初始和维持治疗的数据有限。

^l 建议对所有子宫内膜样癌患者进行MSI/MMR检测。

^m 激素治疗选择包括：芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、来曲唑、依西美坦）、醋酸亮丙瑞林、他莫昔芬。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

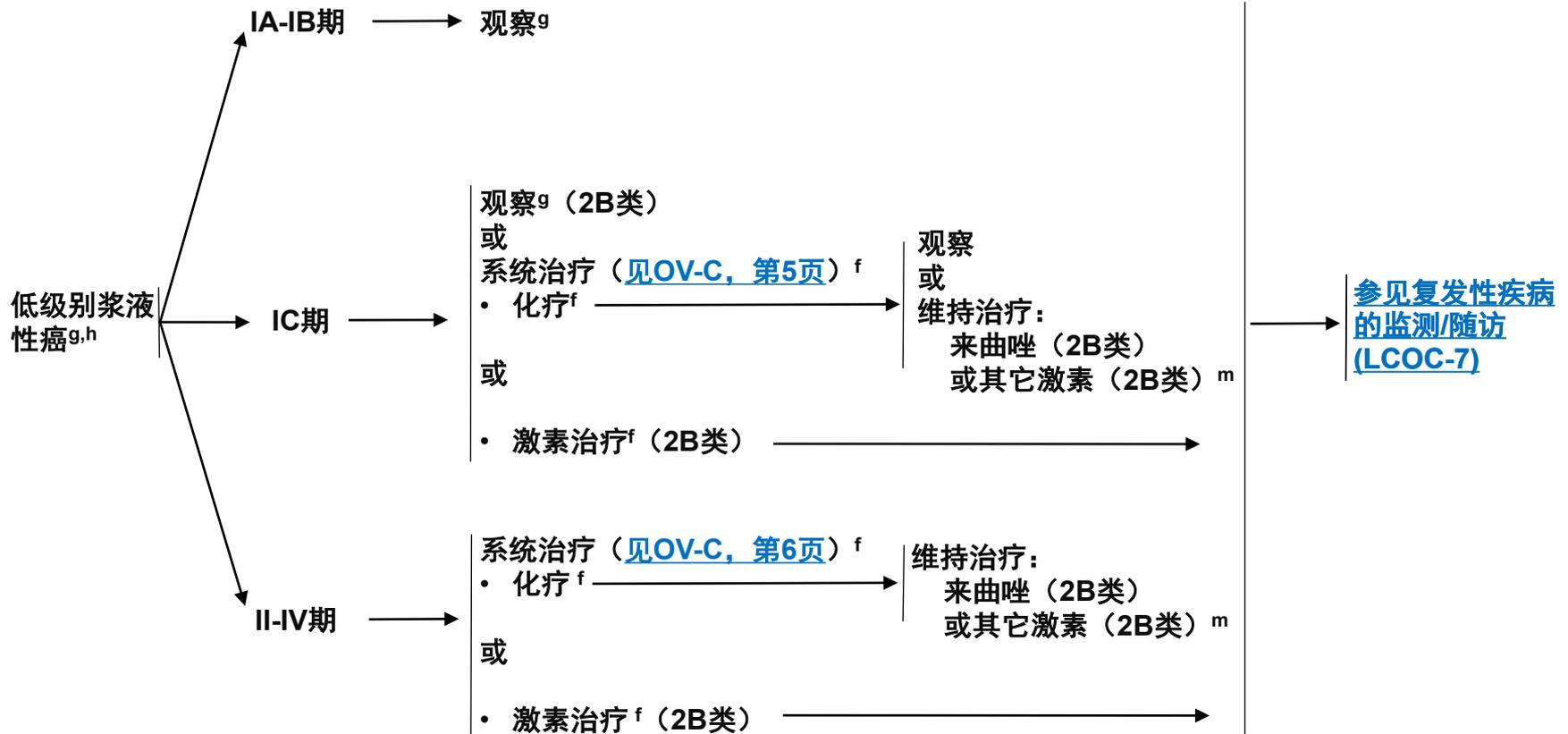
临床试验：NCCN认为任何癌症患者的最佳治疗是进行临床试验。特别鼓励癌症患者参加临床试验。



病理诊断^a

辅助治疗

监测/随访



^a 见WHO组织学分类 (OV-E)。

^f 见系统治疗原则 (OV-C) 和药物反应管理 (OV-D)。

^g 如果以前未进行过，考虑分期手术和切除残余病灶 (见OV-3)。

^h 如果之前未进行过，考虑进行胚系和体系检测 (见OV-B)。

^m 激素治疗选择包括：芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、来曲唑、依西美坦）、醋酸亮丙瑞林、他莫昔芬。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何癌症患者的最佳治疗是进行临床试验。特别鼓励癌症患者参加临床试验。



监测/随访复发

- 前 2 年每 2-4 月一次
之后 3 年每 3-6 月一次
5 年后每年一次
- 根据临床需要进行体格检查，
包括盆腔检查
- 肿瘤分子检测（如果以前未行）
- 胸部/腹部/盆腔 CT、MRI、
PET /CT，或 PET（颅底到大
腿中部），如有临床指征^o
- CBC 和生化检查，如有指征
- CA-125^p 或其它肿瘤标志物
（如果初始升高）
- 参考遗传风险评估，如果之前
未做过^q
- 长期健康照护（见 [NCCN 生存
指南](#)）

复发性
疾病^s

复发治疗^r

- 临床试验
或
曲美替尼（Trametinib）^f
或
比美替尼（Binimetinib）（2B 类）^f
或
达拉非尼（Dabrafenib）+曲美替尼（用于 *BRAF* V600E
阳性肿瘤）^f
或
激素治疗^t
或
化疗（如果以前未使用过），见 [OV-C（第6页）](#)
或
其它系统治疗^{f,u}
- 铂敏感复发，见 [OV-C（第8页）](#)
 - 铂耐药复发患者，见 [OV-C（第9页）](#)
- 或
观察

^f 参见 [系统治疗原则 \(OV-C\)](#) 和 [药物反应管理 \(OV-D\)](#)。

ⁿ 应当在 CLIA 认证的机构中对最新可用的肿瘤样本进行分子检测。肿瘤分子检测至少应包括能够识别肿瘤特异性或肿瘤类型无关靶向治疗潜在获益群体的检测，包括但不限于 BRCA1/2、HRD 状态、MSI、MMR、TMB、FRα、RET 和 NTRK（如果先前的检测不包括这些标志物）。鉴于 LCOC 有限的治疗方案，更全面的检测对这一群体可能更为重要。（见 [OV-B](#)）。

^o 根据需要服用口服和静脉造影剂（除非有禁忌）和直肠对比剂进行成像。

^p 在完成主要治疗后，关于 CA-125 用于监测卵巢癌的数据见 [妇科肿瘤学会 \(SGO\) 立场声明和讨论](#)。

^q 参见 [NCCN 遗传/家族高风险评估指南：乳腺、卵巢、胰腺和结直肠](#)。

^r 对于复发治疗没有标准的药物排序。考虑因素包括：初始治疗、肿瘤负荷、疗效和毒性。

^s 可以对无疾病时间长、孤立病灶而影像学无弥漫性占位和/或肠梗阻的患者进行二次细胞减灭术。

^t 如果以前未使用过芳香化酶抑制剂（即来曲唑、阿那曲唑、依西美坦），则首选。如果之前使用过芳香化酶抑制剂，建议使用氟维司群、他莫昔芬或醋酸亮丙瑞林。

^u 关于复发/耐药 LCOC 维持治疗的数据有限。铂联合化疗后的维持选择和患者标准见 [OV-8](#)。

注：除非另有说明，所有推荐均为 2A 类。

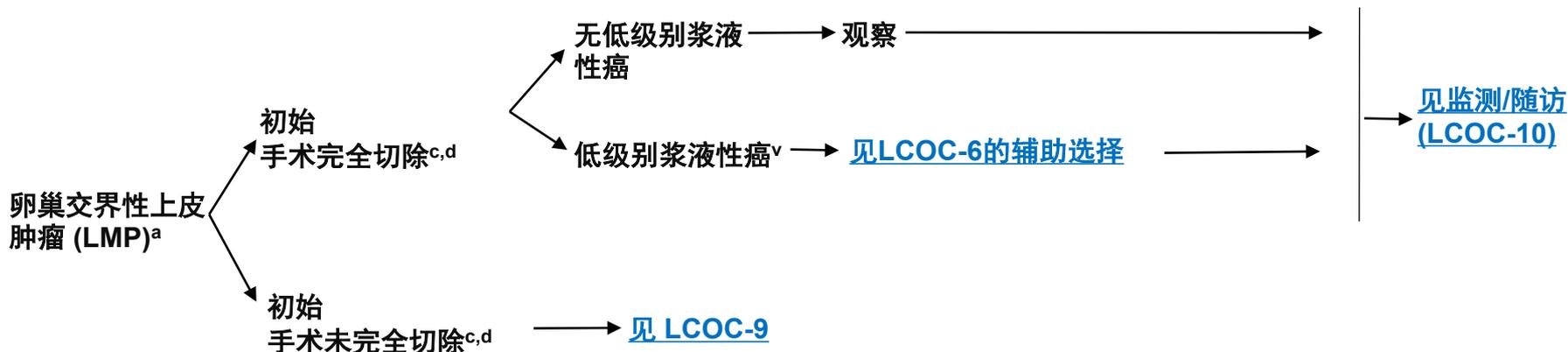
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者的最佳治疗是进行临床试验。特别鼓励癌症患者参加临床试验。

LCOC-7



病理诊断^a

辅助治疗^w



^a 见WHO组织学分类 (OV-E)。

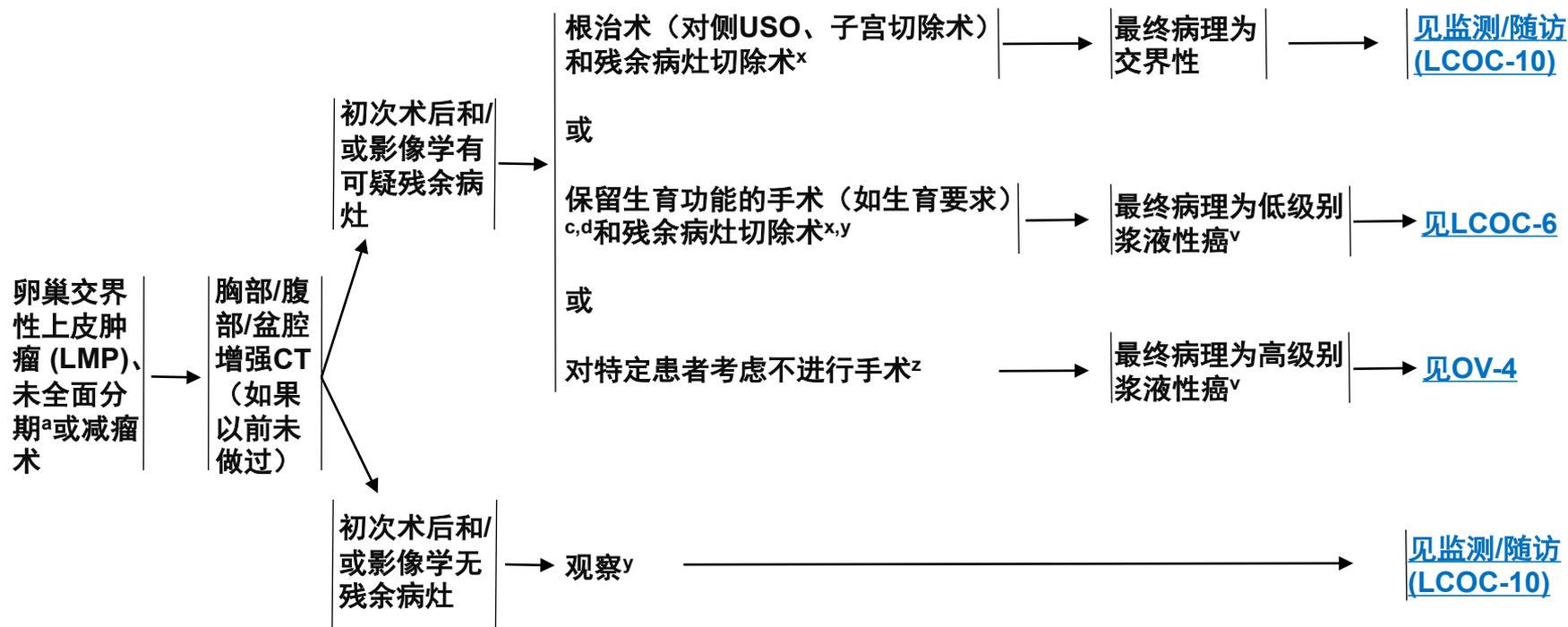
^c 见手术原则 (OV-A)。

^d 见病理学原则 (OV-B)。

^v 化疗 (IV或IP) 尚未显示出对卵巢交界性上皮肿瘤 (LMP) 有益。

^w 标准建议包括由妇科肿瘤科医生对患者进行评估。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。
临床试验：NCCN认为任何癌症患者的最佳治疗是进行临床试验。特别鼓励癌症患者参加临床试验。

病理诊断^a辅助治疗^w^a 见WHO组织学分类 (OV-E)。^c 见手术原则 (OV-A)。^d 病理学原则 (OV-B)。^v 化疗 (IV或IP) 尚未显示出对卵巢交界性上皮肿瘤 (LMP) 有益。^w 标准建议包括由妇科肿瘤科医生对患者进行评估。^x 病理证实的卵巢交界性上皮肿瘤，可根据具体情况考虑淋巴结评估。^y 接受USO的患者，在完成生育后考虑根治性手术（例如，对侧USO、子宫切除术）（2B类）。^z 医疗评估不宜手术治疗，或具有无法切除的残余病灶。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何癌症患者的最佳治疗是进行临床试验。特别鼓励癌症患者参加临床试验。

LCOC-9

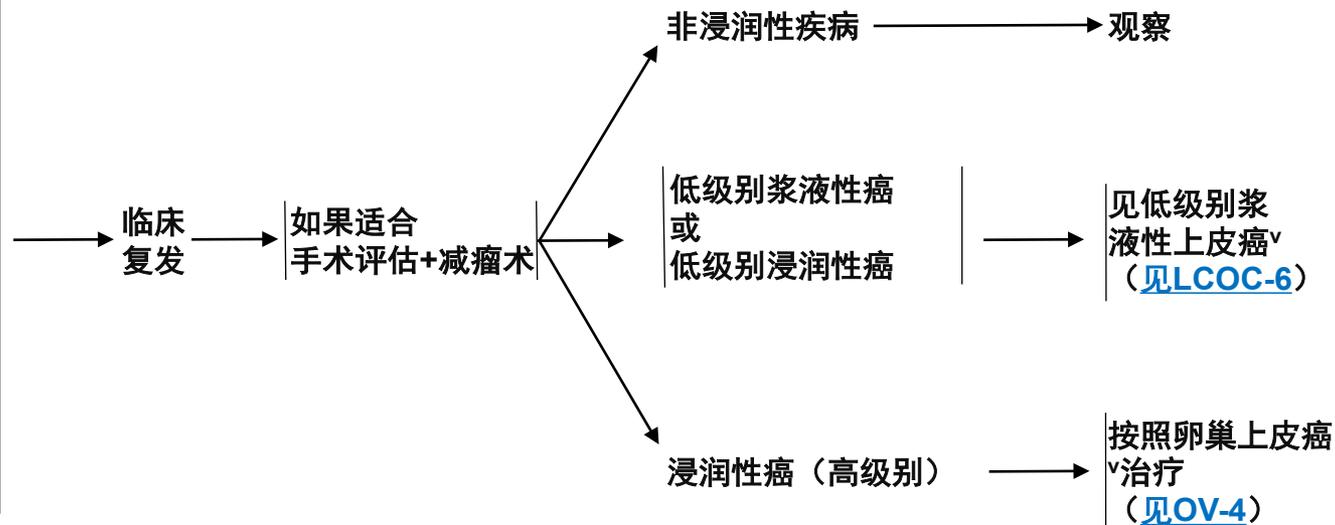


监测/随访

疾病复发

复发治疗

- 每3-6月随访一次，共5年，之后每年一次
- 根据临床需要进行体格检查，包括盆腔检查
- 如果初始升高，每次随访监测CA-125^{aa}或其它肿瘤标志物
- 如有指征，行CBC，生化检查
- 有临床指征的影像学检查^t：胸部/腹部/骨盆CT、MRI、PET/CT或PET（颅底至大腿中部）
- 接受保留生育手术的患者行超声检查



^o 根据需要服用口服和静脉造影剂（除非有禁忌）和直肠造影剂进行成像。

^v 化疗（IV 或 IP）尚未显示出对卵巢交界性上皮肿瘤（LMP）有益。

^{aa} 有关于完成初始治疗后CA-125在监测卵巢癌的效用的数据。参见[妇科肿瘤学会 \(SGO\) 立场声明](#)和[讨论](#)。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为任何癌症患者的最佳治疗是进行临床试验。特别鼓励癌症患者参加临床试验。

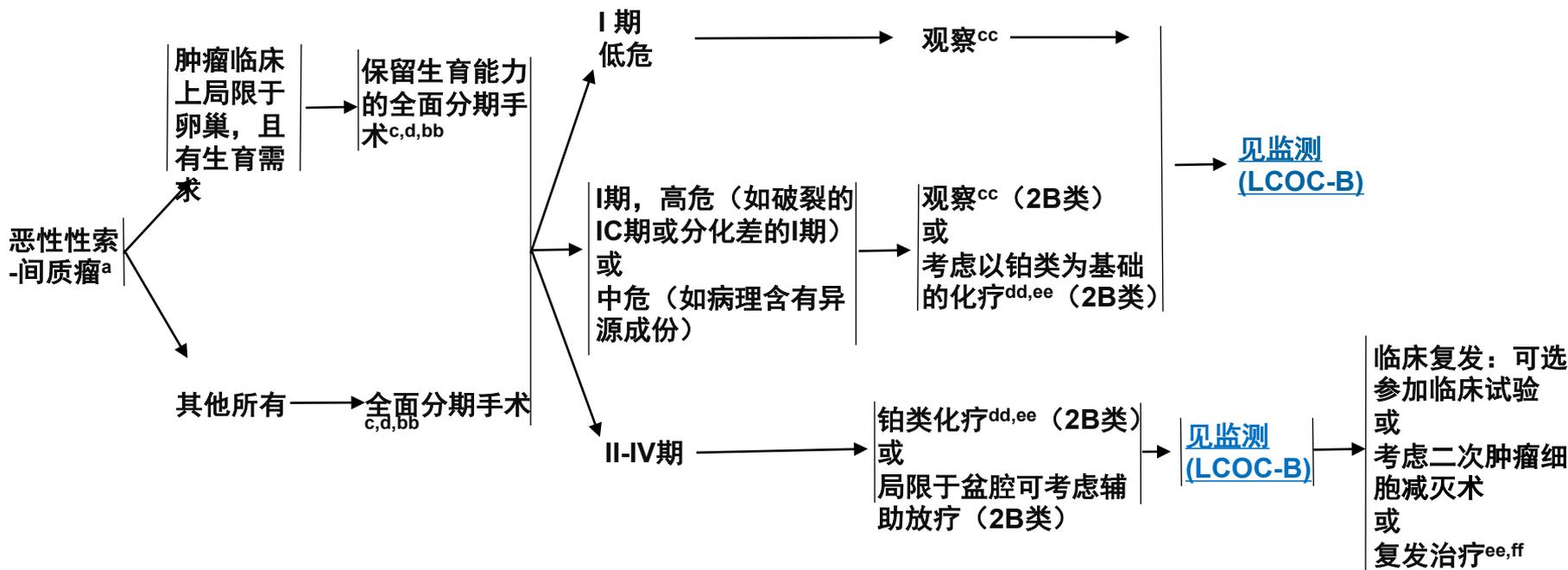
LCOC-10



临床表现/诊断

辅助治疗

复发治疗



^a 见WHO组织学分类 (OV-E)。

^c 见手术原则 (OV-A)。

^d 病理学原则 (OV-B)。

^{bb} 淋巴结切除术可以省略。

^{cc} 抑制素水平可用于监测颗粒细胞肿瘤。

^{dd} 可接受的选择包括紫杉醇/卡铂 (首选)、EP (依托泊苷、顺铂) 或BEP (博来霉素、依托泊苷、顺铂) (2B类)。

^{ee} 见系统治疗原则 (OV-C) 和恶性生殖细胞/性索-间质肿瘤的系统治疗方案 (LCOC-A)。

^{ff} 可以考虑姑息性局部放疗。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

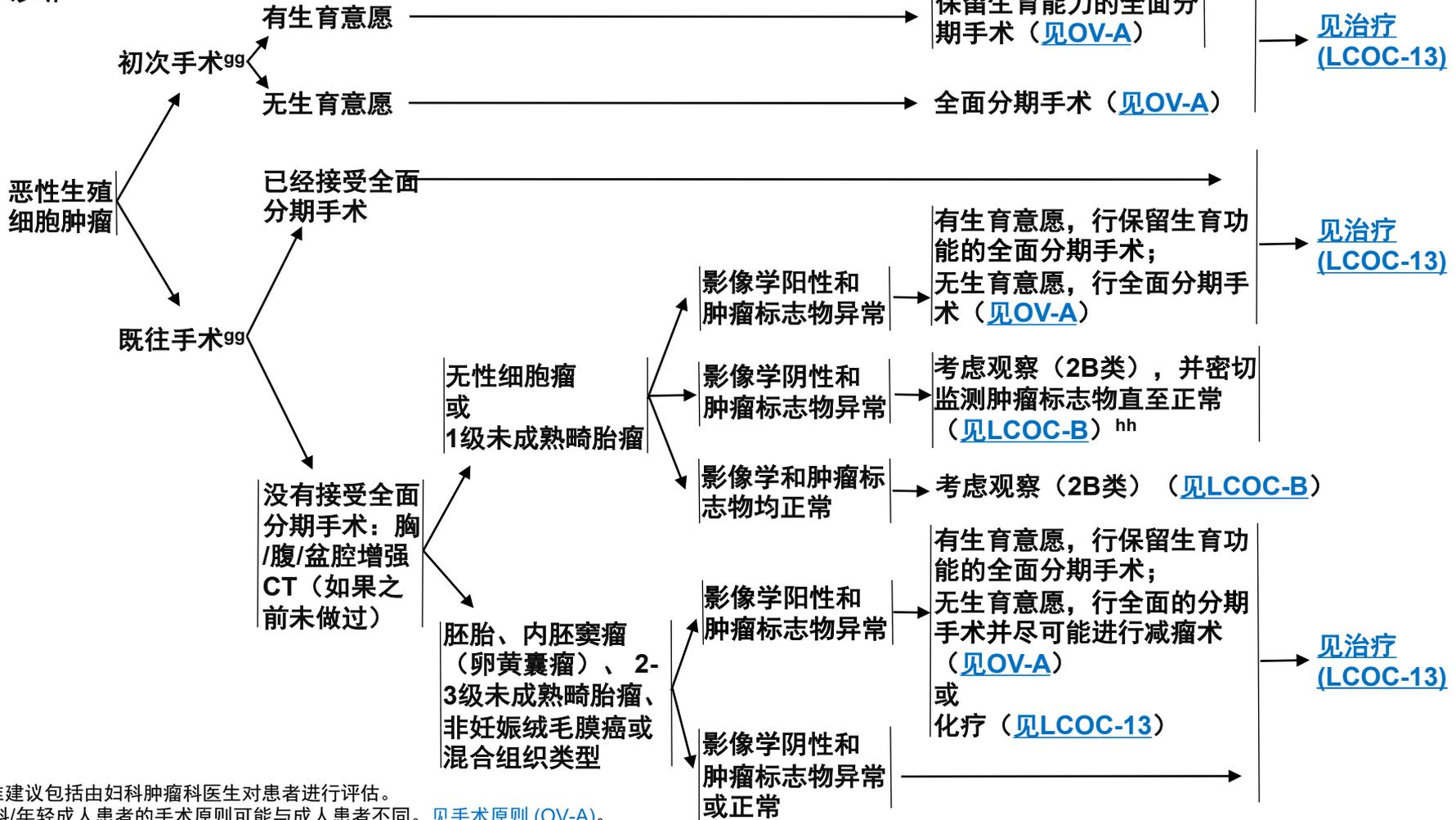
LCOC-11



恶性生殖细胞肿瘤

临床表现/
诊断

治疗^w



^w 标准建议包括由妇科肿瘤科医生对患者进行评估。

^{gg} 儿科/年轻成人患者的手术原则可能与成人患者不同。见手术原则(OV-A)。

^{hh} 如果肿瘤标志物在显著高水平或进行性升高, 则重复影像学检查。如果影像学结果呈阳性, 请遵循上述影像学阳性和肿瘤标志物异常路径。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



病理诊断^a

辅助治疗

监测/随访

复发/持续性疾病的治疗^{ff}

I期无性细胞瘤ⁱⁱ
或
I期, 1级未成熟畸胎瘤ⁱⁱ

观察
[见监测\(LCOC-B\)](#)

各期胚胎性肿瘤ⁱⁱ
或
各期内胚窦瘤(卵黄囊瘤)ⁱⁱ
或
II-IV期无性细胞瘤
或
I期, 2或3级或II-IV期未成熟畸胎瘤
或
各期非妊娠绒毛膜癌

化疗ⁱⁱ

依临床指征接受影像学检查^o: 如胸/腹/盆腔CT、MRI、PET/CT或PET(颅底至大腿中部)

临床完全缓解

观察
[见\(LCOC-B\)](#)

标志物异常, 明确的复发性疾病

考虑辅助化疗^{ee}(2B类)
或
大剂量化疗ⁱⁱ+造血干细胞移植(HCT)(2B类)

临床完全缓解

临床未完全缓解

[见LCOC-A](#)

影像学检查提示有残留肿瘤; 标志物正常^{kk}

考虑手术切除或观察
[\[见监测\(LCOC-B\)\]](#)

坏死组织

良性畸胎瘤

残留恶性肿瘤

依临床指征行胸/腹/盆腔CT^o或MRI

考虑额外增加铂类化疗2个周期^{ee}

[见监测\(LCOC-B\)](#)

标志物持续升高^{kk}且有明确的残留病灶

TIP(紫杉醇/异环磷酰胺/顺铂)
或
大剂量化疗ⁱⁱ+HCT(大剂量化疗强烈建议转诊至三级医疗机构以获得有可能治愈的治疗)

^a [见WHO组织学分类\(OV-E\)](#)。

^o 根据需要使用口服和静脉造影剂(除非有禁忌)和直肠造影剂进行成像。

^{ee} [见系统治疗原则\(OV-C\)](#)和[见恶性生殖细胞/性索-间质肿瘤的系统治疗方案\(LCOC-A\)](#)。

^{ff} 可以考虑姑息性局部放疗。

ⁱⁱ 具有以下临床表现的儿科/青少年患者可考虑观察或化疗作为治疗选择: IA、IB期无性细胞瘤; IA期, 1级未成熟畸胎瘤; IA期胚胎癌; 或IA期卵黄囊瘤。正在进行的研究评估对成人IA和IB期、2/3级单纯性未成熟畸胎瘤(可能包含卵黄囊瘤镜下病灶)、卵黄囊瘤、胚胎癌和绒毛膜癌(单纯或混合)的观察。

ⁱⁱ [见恶性生殖细胞肿瘤的初始系统治疗方案\(LCOC-A\)](#)。

^{kk} 相关标志物请[见OV-1](#)。

ⁱⁱ 大剂量化疗方案因机构而异。一些患者有可能通过HCT治愈。有可能治愈的复发性生殖细胞肿瘤患者应转诊至三级医疗机构进行HCT咨询和有可能治愈的治疗。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。
临床试验: NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

系统治疗方案^a
恶性生殖细胞/性索间质肿瘤恶性生殖细胞肿瘤^{a,b,c}

初始治疗	首选方案	其他推荐方案	
	<ul style="list-style-type: none"> • BEP (博来霉素、依托泊苷、顺铂)^d ➢ 博来霉素30单位 IV 每周, +依托泊苷100mg/m² IV 第1-5天, +顺铂20mg/m² IV 第1-5天; 每21天重复一次, 低危者共3周期 (2B类), 高危者4周期。 	<ul style="list-style-type: none"> • 无 	在特定情况下可用
复发治疗	首选方案	其他推荐方案	
	<p>(可能治愈)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 大剂量化疗^b • TIP (紫杉醇、异环磷酰胺、顺铂) 	<p>(仅姑息性)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 依托泊苷/顺铂 (EP), 若未曾用过 • 多西他赛 • 多西他赛/卡铂 • 依托泊苷 (口服) • 依托泊苷/异环磷酰胺/顺铂 (VIP) • 吉西他滨/紫杉醇/奥沙利铂 	<ul style="list-style-type: none"> • 吉西他滨/奥沙利铂 • 紫杉醇 • 紫杉醇/卡铂 • 紫杉醇/吉西他滨 • 紫杉醇/异环磷酰胺 • 帕博利珠单抗 (如果是 MSI-H/dMMR 或 TMB-H)

恶性性索间质肿瘤^{a,c}

初始治疗	首选方案	其他推荐方案	在特定情况下可用
	<ul style="list-style-type: none"> • 紫杉醇/卡铂 	<ul style="list-style-type: none"> • 依托泊苷/顺铂 (EP) 	<ul style="list-style-type: none"> • BEP (2B类)^d
复发治疗	首选方案	其他推荐方案 (仅姑息性)	在特定情况下可用
	<ul style="list-style-type: none"> • 紫杉醇/卡铂 	<ul style="list-style-type: none"> • EP • 紫杉醇/异环磷酰胺 • 多西他赛 • 紫杉醇 • VAC • 仅支持治疗 (参见 NCCN 支持性治疗指南) • 靶向治疗: 贝伐珠单抗^e (单药) 	<ul style="list-style-type: none"> • 芳香酶抑制剂 (即阿那曲唑、依西美坦、来曲唑) • 醋酸亮丙瑞林 (用于颗粒细胞肿瘤) • 他莫昔芬 • BEP (2B类)^d, 若未曾用过 • VAC (2B类)

^a 见[系统治疗原则 \(OV-C\)](#)和[讨论](#)。^b 大剂量化疗方案因机构而异。一些患者有可能通过HCT治愈。有可能治愈的复发性生殖细胞疾病的患者应转诊至三级医疗机构进行HCT咨询和有可能治愈的治疗。^c 见[WHO组织学分类 \(OV-E\)](#)。^d 如果考虑使用博来霉素, 建议进行肺功能检查。^e FDA 批准的生物类似药是贝伐珠单抗的合适替代品。

注: 除非另有说明, 所有推荐均为2A类。

临床试验: NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

LCOC-A

监测
恶性生殖细胞/性索间质肿瘤

恶性生殖细胞肿瘤					
	第1年	第2年	第3年	第4-5年	5年以后
无性细胞瘤 体格检查和 血清肿瘤标志物 ^a 影像学检查	每2-3个月 腹部/盆腔 CT (每3-4个月)	每3-4个月 腹部/盆腔 CT (每6个月)	每6个月 腹部/盆腔 CT (每年)	每6个月 腹部/盆腔 CT (每年)	每年 根据临床指征
非无性细胞瘤 体格检查和 血清肿瘤标志物 ^a 影像学检查	每2-3个月 胸部/腹部/盆腔 CT (每3-4个月)	每2个月 胸部/腹部/盆腔 CT (每4-6个月)	每4-6个月 胸部/腹部/盆腔 CT (每6-12个月)	每6个月 胸部/腹部/盆腔 CT (每6-12个月)	每年 根据临床指征

恶性性索间质肿瘤 ^{a,c}		
	第0-2年	2年以后
体格检查	根据临床指征结合分期（如，早期低危患者为6-12个月；高危患者为4-6个月）	根据临床指征结合分期（如，早期低危患者为6-12个月；高危患者为4-6个月）
血清肿瘤标志物 ^a	<ul style="list-style-type: none"> 根据临床指征进行检测（如适用） 如果进行，则频率取决于分期（如，早期低危患者为6-12个月；高危患者为4-6个月） 	<ul style="list-style-type: none"> 根据临床指征进行检测（如适用） 如果进行，则频率取决于分期（如，早期低危患者为6-12个月；高危患者为4-6个月）
影像学检查 ^b	有症状、标志物升高或体检发现可疑的患者进行	有症状、标志物升高或体检发现可疑的患者进行

^a 标志物见OV-1。^b 胸部X线、胸部/腹部/盆腔CT、MRI、PET/CT或PET；除非有禁忌，否则使用造影剂。^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.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

LCOC-B



手术原则¹

一般注意事项

- 建议由妇科肿瘤医师进行合适的手术。
- 大部分疑似恶性卵巢/输卵管/原发性腹膜肿瘤患者应采用开放的腹部纵行中线切口，包括分期手术、初始减瘤术、间歇性减瘤术或二次肿瘤细胞减灭术。
 - 对于早期患者，经验丰富的外科医生可选择微创手术来进行治疗。对于新诊断的晚期或复发患者，腹腔镜探查可用于评估能否做到理想减瘤术。
 - 微创技术可用于特定患者进行间歇性减瘤术。但当微创技术无法做到理想减瘤术时应中转为开放手术。
- 采用冰冻切片进行术中病理评估有助于对治疗的把握。
- 在卵巢癌手术之前，如果考虑腹腔(IP)化疗，建议患者放置化疗泵。

手术报告

- 外科医生应在手术报告中描述以下内容：
 - 减瘤术前盆腔、中腹或上腹部的初始病灶范围（界限：骨盆边缘到低位肋骨）。
 - 减瘤术后相同区域残留病灶数量。
 - 完全或未完全切除；如果未完全切除，请说明主要残留灶的大小和总数。指出是粟粒灶或小病灶。

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.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



手术原则¹

新诊断的浸润性卵巢上皮癌明显局限于卵巢或盆腔（明显的IA-IIA期）

一般来说，在初次肿瘤细胞减灭术时应尽一切努力以实现最大限度的盆腔肿瘤细胞减灭术并评估上腹部或腹膜后的隐匿性疾病。

- 进入腹腔后，应抽吸腹水或腹腔灌洗液用于腹腔细胞学检查。
- 所有腹膜表面都应探查，任何可疑转移的腹膜表面或粘连都应选择性切除或活检。在没有任何可疑区域的情况下，应从盆腔、结肠旁沟和横膈表面进行随机腹膜活检（刮取膈肌行巴氏涂片是一种可接受的替代方法）。
- BSO和子宫切除术时应尽可能在切除过程中保持肿块包膜完整。
- 对于希望保留生育能力的特定患者，可以考虑保留子宫的USO或BSO。保留子宫有可能在未来采用辅助生殖助孕。
- 应行大网膜切除术。
- 主动脉旁淋巴结切除术应剥离腔静脉和主动脉两侧的淋巴结组织，至少到肠系膜下动脉水平，最好达肾血管水平。
- 盆腔淋巴结切除术最好切除双侧的淋巴结，包括位于髂总血管表面和前外侧、髂外血管表面和内侧、髂内血管表面和内侧，以及闭孔窝的前部浅层至闭孔神经之间的淋巴结。²

新诊断的浸润性上皮性卵巢癌累及盆腔和上腹部（≥IIB期）

一般来说，在初始肿瘤细胞减灭术时应尽一切努力实现最大限度的腹部、盆腔和腹膜后病变的减瘤术。理想肿瘤细胞减灭术定义为残留病灶<1cm；但最好能切除所有肉眼可见病灶，因为这样才能给患者提供最好的生存结局。³

- 应进行腹水抽吸（如果存在）做腹腔细胞学检查。所有受累的大网膜都应切除。
- 如果可能，应切除术前影像学或术中探查发现的可疑和/或增大的淋巴结。不需要切除临床阴性淋巴结。⁴
- 为达到理想肿瘤细胞减灭术，可考虑的术式（所有分期）包括肠切除术和/或阑尾切除术、横膈或其他腹膜表面剥离术、脾切除术、部分膀胱切除术和/或输尿管膀胱吻合术、部分肝切除术、部分胃切除术、胆囊切除术和/或远端胰腺切除术。
- 有一部分减瘤术后有微小残留灶的浸润性上皮性卵巢癌或腹膜癌患者是腹腔化疗的潜在候选者。这些患者应在初次手术中考虑放置腹腔化疗管。

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 Feb 28;380:822-832.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

继续

OV-A

第2页，共4页



浸润性上皮性卵巢癌新辅助化疗后间歇性减瘤术

与初始减瘤术一样，间歇性减瘤术也应尽可能实现最大限度的肿瘤细胞减灭术，尽量清除腹腔、盆腔和腹膜后所有肉眼可见的病灶。

建议咨询妇科肿瘤医生。

- IDS，包括完成全子宫切除术和BSO及手术分期，在新辅助化疗3-4个周期后，肿瘤缓解或稳定的女性中进行。尽管开始手术的时机未经前瞻性研究评价，但可根据患者的情况和医疗中心的经验来个体化选择。
- 对于III期患者，在IDS时可以考虑术中使用顺铂(100mg/m²)进行腹腔热灌注化疗(HIPEC)。硫代硫酸钠可在灌注开始时给药，然后连续输注，以便 HIPEC 期间保护肾脏。
- 所有腹膜表面都应探查，任何可疑转移的腹膜表面或粘连都应选择性切除或活检
- 应进行大网膜切除术。
- 如有可能，应切除可疑和/或肿大的淋巴结。即使目前没有可疑或肿大的淋巴结，也应考虑切除初次诊断时发现的有可能转移的淋巴结。
- 为达到理想肿瘤细胞减灭术，可考虑的术式包括肠切除术和/或阑尾切除术、横膈或其他腹膜表面剥离、脾切除术、部分膀胱切除术和/或输尿管膀胱吻合术、部分肝切除术、部分胃切除术、胆囊切除术和/或远端胰腺切除术。

手术原则¹

降低风险的输卵管-卵巢切除术(RRSO)方案

- 有关RRSO的适应症信息，[请见NCCN遗传/家族高危评估指南：乳腺、卵巢和胰腺](#)。
- 采用微创腹腔镜手术。
- 检查上腹部、肠表面、大网膜、阑尾（如果有）和盆腔器官。
- 活检任何异常的腹膜。
- 盆腔冲洗液行细胞学检查（立即滴注和抽吸50cc生理盐水）。
- 进行BSO，需切除2cm的近端卵巢血管或骨盆漏斗韧带，切除输卵管全长直至宫角部，以及包绕卵巢和输卵管的所有腹膜，尤其是输卵管和/或卵巢与盆腔侧壁附着区域下方的腹膜。⁵
- 尽量减少对输卵管和卵巢的器械操作，以避免损伤造成细胞脱落。⁵
- 卵巢和输卵管都应置于内袋中，以便从盆腔中取出。
- 对双侧卵巢和输卵管进行切片并详细检查输卵管伞端(SEE-Fim)。⁶
- 如果发现隐匿性恶性肿瘤或浆液性输卵管上皮内癌(STIC)，请转诊至妇科肿瘤医生。
- 单独输卵管切除的预防价值尚未得到证实。如果要做，应切除伞部至进入子宫的全部输卵管。此外，输卵管也应按上述方式处理并进行病理评估。对降低风险的输卵管切除术的顾虑是女性仍有患卵巢癌的风险。此外，在绝经前妇女中，卵巢切除术可降低患乳腺癌的风险，但效果不确定。[见NCCN遗传/家族高风险评估指南：乳腺、卵巢和胰腺](#)。

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.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

继续

OV-A

第3页，共4页



手术原则¹

特殊情况

- 保留生育能力的手术：
 - 对于明显早期和/或低风险肿瘤（早期浸润性上皮性肿瘤、LMP肿瘤、恶性生殖细胞肿瘤、黏液性或恶性性索间质肿瘤）希望保留生育能力的患者，可考虑实施 USO（保留子宫和对侧卵巢）或 BSO（保留子宫）等保留生育能力的手术。根据临床需要，转诊至生殖内分泌学家进行评估和 REI 咨询。为排除更高分期的隐匿性病变，患者仍应接受全面分期手术，但根据小儿外科文献，对于临床上是明显早期恶性生殖细胞肿瘤的儿童、青少年和年轻患者，可以省略分期手术。⁷
- 黏液性肿瘤：卵巢原发浸润性黏液性肿瘤并不常见。因而应仔细检查评估上消化道和下消化道，以排除隐匿性胃肠道原发癌转移至卵巢，对疑似或确诊为卵巢黏液性肿瘤的患者，只有阑尾外观异常时才需行阑尾切除术，而外观正常的阑尾不需要手术切除。如果术中冰冻切片证实组织学为黏液性，无可疑淋巴结，可考虑省略淋巴结切除术。
- 卵巢交界性上皮性(LMP)肿瘤：尽管文献数据显示淋巴结切除术可使肿瘤分期上升，而其他数据显示淋巴结切除术不影响患者总生存期。可是，大网膜切除术和腹膜多点活检（那些腹膜种植最常见的部位）可能会使大约30%的患者分期升高，并可能影响预后。
- 二次肿瘤细胞减灭术：复发性卵巢癌患者在初始化疗结束后6个月以上出现复发，体能状况良好，无腹水，且病灶孤立或局限，预计可完全切除者，可考虑进行二次肿瘤细胞减灭术。除了术前影像学评估外，腹腔镜探查也可用于确定手术是否可实现完全切除。开放或微创手术方式都可用于二次肿瘤细胞减灭术。可考虑使用经过验证的评分方法来评估二次肿瘤细胞减灭术是否可行。

辅助姑息性手术⁸

这些手术可能适用于部分患者：

- 穿刺术/留置腹腔导管
- 胸腔穿刺术/胸膜固定术/视频辅助胸腔镜/留置胸膜导管
- 输尿管支架/肾造口术
- 胃造口管/肠道支架/手术缓解肠梗阻

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 Decisions on the use of ancillary procedures should be made in conjunction with a gynecologic oncology surgeon or a practitioner familiar with ovarian cancer patterns of recurrence.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



病理学原则

概述

- WHO的完整组织学分类包含在NCCN指南中（见 [OV-E中的WHO 组织学分类](#)）¹。WHO 病理手册也是有用的资源。^{1,2}
- 大多数卵巢癌，包括LCOC，是对活检或手术标本进行病理分析后做出的诊断。对于推测为早期疾病的卵巢癌患者，应避免使用细针穿刺（FNA）进行诊断，以防止囊肿破裂导致恶性细胞逸出到腹腔内。然而，对于不适合进行减瘤术的团块型患者，可能需要FNA。^{3,4}
- 原发性腹膜癌和输卵管癌通常在术后（如果卵巢没有明显受累）或术前（如果有活检或患者已行双侧卵巢切除术）被诊断。原发性腹膜癌和输卵管癌的治疗方式与卵巢上皮癌相同。
- CAP规程是出具病理报告有用的工具。^{5,6,7}
病理评估应包括：
 - CAP规程中的要素：^{5,6,7}
 - ✓ 肿瘤部位（例如，卵巢、输卵管或腹膜原发）
 - ✓ 肿瘤大小
 - ✓ 其他组织/器官受累
 - ✓ 卵巢/输卵管肿瘤：表面受累（存在/不存在/无法确定），标本完整性（包膜/浆膜面的完整性/裂口/破碎）
 - ✓ 组织学类型和分级
 - ✓ 播散和/或种植（如果进行了取材/确认）
 - ✓ 细胞学：腹膜或腹水或冲洗液/胸腔积液
 - ✓ 淋巴结：检查的淋巴结数量和部位，最大转移灶的大小
 - ✓ STIC，子宫内膜异位症（特别是与子宫内膜样癌或透明细胞癌有移行）和/或输卵管内膜异位症

- 肿瘤分子分析：
 - 在初始治疗时，应选择体细胞检测，来精确识别一些分子改变，而这些改变可以指导使用有确定性获益的干预措施，包括 *BRCA1/2*、杂合性丢失 (LOH) 或在无胚系*BRCA*突变情况下的同源重组缺陷 (HRD) 状态。
 - 在复发情况下，建议采用分子检测来识别靶向治疗的潜在获益者，这些靶向治疗具有肿瘤特异性或非肿瘤特异性，包括但不限于 *BRCA1/2*、HRD 状态、微卫星不稳定性 (MSI)、错配修复 (MMR)、肿瘤突变负荷 (TMB)、*BRAF*、*FRα*、*RET* 和 *NTRK*（如果先前的检测不包括这些标志物）。少见组织学类型中批准的治疗有限，更全面的检测可能尤为重要。建议使用最新的可获取的肿瘤组织进行此类检测。
 - 当基于组织的分析在临床上不可行时，可以对循环肿瘤 DNA (ctDNA 或液体活检) 进行分子分析。
 - 经验证的分子检测应在 CLIA 批准的机构中进行。

参考文献

继续

OV-B

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



病理学原则

不常见的卵巢癌 (LCOC)

- 交界性肿瘤是一种原发性上皮病变，其细胞学特征显示恶性，但缺乏明显的浸润。交界性上皮肿瘤（也称为LMP肿瘤或非典型增生性肿瘤）的命名多年来发生了变化。⁸ 2016年和2017年CAP癌症手册中使用交界性肿瘤而不是LMP。^{5,6} 交界性上皮肿瘤通常是浆液性或黏液性；其他组织学亚型也可能发生（见 [OV-E 的 WHO 组织学分类](#)）。^{1,9} 典型卵巢上皮癌的病理解特征是腹膜种植，即在显微镜下和/或大体检查时发现腹膜浸润。交界性上皮肿瘤可能在大体检查时类似于浸润性癌，但显微镜下未能显示肿瘤存在明确浸润的证据，尽管在少数情况下，病理学家可在显微镜下看到有浸润性种植（目前仍归属交界性上皮病变的诊断）。
- 透明细胞癌是高级别肿瘤，可能起源于子宫内膜异位症。大多数透明细胞癌表达Napsin A，而WT1和雌激素受体呈阴性。⁸
- 基于组织学很难区分卵巢原发性黏液性癌和胃肠道(GI)转移癌。^{10,11,12} PAX8免疫染色是原发性卵巢癌的典型特征，虽然缺乏PAX8表达并不能排除卵巢作为原发部位的可能性，¹³ SATB2表达符合结肠起源。¹⁴ 转移性结直肠癌通常CK20和CEA呈阳性。
- 子宫内膜样癌可能与子宫内膜异位症有关。^{13,15} 子宫内膜样腺癌通常细胞角蛋白7(CK7)、PAX8、CA-125和雌激素受体呈阳性。子宫内膜样肿瘤形态上与性索间质肿瘤非常相似。⁸
- 大多数病理学家现在认为MMMT是低分化卵巢上皮癌（化生性癌）的一种亚型。¹⁶

特殊情况

- 其他常累及附件的癌症^{17,18}包括：
 - 子宫
 - 宫颈
 - GI（小肠和大肠、胰腺）
 - 淋巴瘤
- 对于降低风险的手术，病理评估应包括：
 - 应对输卵管进行SEE-FIM取材，然后评估确定是否存在癌症的证据。^{19,20}
 - 还应仔细对卵巢进行取材、处理和评估。²⁰ 2016和2017年CAP规程描述了对输卵管和卵巢进行取材的步骤。^{5,6,21}
- 病理结果不明确或在先前诊断卵巢癌后转诊到NCCN成员机构的患者应让NCCN成员机构的病理学家对其病理进行复核。

参考文献

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

OV-B
第2页，共3页



病理学原则

参考文献

- 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 (GIG) 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.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。
 临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



系统治疗原则

原则概述

[系统治疗一般原则OV-C（第1页）](#)

[新辅助治疗原则OV-C（第2页）](#)

[PARP 抑制剂维持治疗原则OV-C（第3页）](#)

[复发治疗原则OV-C（第4页）](#)

初始系统治疗方案-卵巢上皮/输卵管/原发性腹膜癌

[I期疾病OV-C（第5页）](#)

[II-IV期疾病OV-C（第6页）](#)

[推荐剂量OV-C（第7页）](#)

可接受的复发治疗-卵巢上皮/输卵管/原发性腹膜癌

[铂敏感复发OV-C（第8页）](#)

[铂耐药复发OV-C（第9页）](#)

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

OV-C



概述

- 鼓励卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌患者在诊断和治疗的各个阶段参加临床试验。
- 在开始化疗前，患者应具备合适的器官功能和体能状况。
- 在初始治疗前：
 - 所有疑似III C或IV期浸润性卵巢上皮癌的患者都应在开始治疗前接受妇科肿瘤科医生的评估，以确定她们是否适合进行初始肿瘤细胞减灭术(PCS)。
 - 有生育能力且希望接受保留生育能力手术的患者应请合适的生育医学专家会诊。(见 [NCCN青少年和青年\(AYA\)肿瘤学指南](#))
 - 应讨论系统治疗的目标。
- 当患者使用高脱发率的化疗时，可考虑头皮冷却来减少脱发发生。
- 化疗期间应密切观察并处理并发症。进行适当的血液生化监测。根据毒性反应和治疗目标适当地减少化疗剂量并调整化疗方案。
- 应在化疗期间和化疗完成之后评估疗效，并监测所有的长期并发症。
- 在有多种疗效类似的化疗方案可选择的情况下，一些NCCN成员机构根据化疗敏感性/耐药性和/或其他生物标志物检测来决定将来的方案选择。该做法目前的证据水平不足以令其取代标准的化疗方案(3类)。

系统治疗原则

NCCN卵巢癌指南中使用的定义

- 辅助治疗：癌症手术后的药物、放疗或其他形式的补充治疗，旨在降低疾病复发风险或消灭肿瘤细胞减灭术后肉眼或镜下的残留病灶。
- 新辅助治疗：在癌症手术前给予的药物、放疗或其他形式的治疗，旨在减少肿瘤负荷，为手术做准备。
- 复发治疗：在初始治疗后出现癌症复发的临床、生化或影像学证据时，采用药物、放疗或其他形式的治疗方式来治疗肿瘤复发、控制症状、延长生命和/或提高生活质量。

对于新诊断的卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者：

- 如果符合化疗条件，应告知患者可选择的初始治疗方式——如静脉化疗(IV)，腹腔化疗(IP)联合静脉化疗，或加入临床试验——这样患者可以决定选择哪种合适他们的治疗方式。
- 在IP联合IV给药之前，须告知患者与单独使用IV化疗相比，联合方案的毒性增加(包括骨髓抑制、肾毒性、腹痛、神经病变、胃肠道毒性、代谢毒性和肝毒性)。
- 当患者接受顺铂IP联合紫杉醇IP/IV方案治疗时，基于IP/IV方案的潜在毒性，治疗前患者应具备正常的肾功能、合适的体能状况，并且没有既往的医学问题(如，已经存在的神经病变)导致化疗期间病情恶化。
- 在每周期的顺铂IP的前后，需给予足量的静脉输液以防止肾毒性。并在化疗完成后，密切监测患者的骨髓抑制、脱水、电解质丢失、终端器官毒性(如肾和肝功能损害)和所有其他毒性。门诊化疗患者通常需要在化疗后IV输液，以防止或帮助治疗脱水。
- 关于完整的毒性数据、药物剂量、给药方案和剂量调整，请参阅原始参考资料(见讨论)。

[继续](#)

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

OV-C

第1页，共11页



系统治疗原则

新辅助治疗原则

- 在评估新辅助化疗时应考虑原发肿瘤的组织学类型和初始化疗的潜在疗效。
- 所有用于II-IV期高级别浆液性癌的初始IV化疗方案均可用作IDS之前的新辅助治疗。[见OV-C（第6页）](#)。
- 由于可能影响术后愈合，IDS之前应谨慎使用含贝伐珠单抗的治疗方案。如果将贝伐珠单抗用于新辅助治疗，则应在IDS之前4-6周停用贝伐珠单抗。
- 在新辅助治疗和IDS完成后，所有高级别浆液性癌（IV或IP/IV）的给药方式均可用于辅助治疗。[见OV-C（第6页）](#)。
- 在新辅助治疗和IDS完成后采用IP化疗的资料有限。以下是IDS后的IP化疗的额外选项：紫杉醇 135 mg/m² IV 第1天，卡铂 AUC 6 IP 第1天，紫杉醇 60 mg/m² IP 第8天。^a
- 建议至少6个周期的治疗，包括在IDS后至少给予3个周期的辅助治疗。若患者肿瘤稳定且可以耐受治疗，给药可以超过6个周期。

^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.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

[继续](#)

OV-C

第2页，共11页



系统治疗原则

PARP抑制剂(PARPi)维持治疗原则

- 初始治疗后
 - 那些在手术和铂类一线治疗后达到CR或PR的新诊断的II-IV期（高级别浆液性、2/3级子宫内膜样癌或BRCA1/2突变的透明细胞癌或癌肉瘤）患者可能从PARPi维持治疗中受益。关于PARPi选择和患者筛选标准见 [OV-5](#)。
 - 有关II期患者和 LCOC患者初始治疗后使用PARPi维持治疗的数据有限。
- 复发治疗后
 - 那些铂类化疗后达到CR或PR，且之前没有因使用PARPi而致肿瘤进展的复发患者，有可能从PARPi维持治疗中受益。关于PARPi选择和患者筛选标准见 [OV-8](#)。

- 关于PARPi的一般信息
 - 对于接受PARPi的患者，要求仔细监测血细胞计数。
 - 建议监测肾功能和肝功能。
 - 尼拉帕利需要监测血压，建议所有其他PARPi均监测血压。
 - 应根据观察到的毒性来保持或调整适当的给药剂量。
 - 关于LCOC使用PARPi维持治疗的数据有限。
 - 有关更多详细信息，参见药品说明书。

方案	背景	剂量/给药	持续时间
奥拉帕利+ 贝伐珠单抗 ¹	初始化疗后维持治疗 +贝伐珠单抗	<ul style="list-style-type: none"> • 奥拉帕利 300 mg PO，每天两次 • 贝伐珠单抗15 mg/kg静脉注射，每 21 天一次 	<ul style="list-style-type: none"> • 奥拉帕利：直至疾病进展或出现不可耐受的毒性或最多 24 个月 • 贝伐珠单抗：直至疾病进展或出现不可耐受的毒性或最多 15 个月
尼拉帕利 单药治疗 ^{2,3}	初始化疗后维持治疗	300 mg PO，每天一次（或对于基线体重<77kg和/或血小板计数<150,000/mm ³ 的患者，200 mg，每天一次）	直至疾病进展或出现不可耐受的毒性或最多36个月
	复发化疗后维持治疗	300 mg PO，每天一次（或对于基线体重<77kg和/或血小板计数<150,000/mm ³ 的患者，200 mg，每天一次；2到3个月后，在无血液毒性的情况下，可考虑升至 300 mg每天一次）	直至疾病进展或出现不可耐受的毒性
奥拉帕利 单药治疗 ⁴⁻⁶	初始化疗后维持治疗	300mg PO，每天两次 ^b	直至疾病进展或完全缓解（NED）达2年 ^b 或出现不可耐受的毒性
	复发化疗后维持治疗	300mg PO，每天两次 ^b	直至疾病进展或出现不可耐受的毒性
卢卡帕利 单药治疗 ^{7,8}	初始化疗后维持治疗	600mg PO，每天两次	直至疾病进展或出现不可耐受的毒性或最多 24 个月
	复发化疗后维持治疗	600mg PO，每天两次	直至疾病进展或出现不可耐受的毒性

^b 在研究中，PR患者在2年时继续治疗。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

继续

OV-C

第3页，共11页



系统治疗原则

复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌：

- 有关完整的毒性数据、剂量、用药计划和剂量调整，请参考原始参考文献（[见讨论](#)）。
- 应告知患者以下信息：
 - 1) 临床试验的可行性，包括各种治疗方案的风险和获益，取决于患者先前接受的化疗线数，以及
 - 2) 体能状况、终末器官状态，以及先前方案治疗预留的毒性。如果合适，姑息治疗也应作为一种可能的治疗选项进行讨论。见 [NCCN 姑息治疗指南](#)。
- 持续性/复发性疾病建议行分子检测，如果之前未做过。见 [病理学原则 \(OV-B\)](#)。
- 由于先前用过铂类化疗，在复发的情况下给予任何有骨髓毒性药物，发生骨髓抑制的频率更高。
- 重复使用卡铂和/或顺铂，患者发生可能危及生命的超敏反应（也称为过敏反应）风险增加。因此，应告知患者有可能发生超敏反应的风险，了解超敏反应的症状和体征，在出现过敏反应时由懂得如何处理超敏反应的医务人员进行治疗，应在有合适医疗设备的医疗环境中进行。见 [药物反应管理 \(OV-D\)](#)。
- 复发患者给予化疗药物前，临床医生应熟悉药物的代谢途径（例如，肾、肝），并确定该患者是适合使用这种药物的（例如，患者有良好的肾功能或肝功能）。
- 临床医生应熟悉毒性管理和药物剂量的调整。
- 应与患者和护理人员充分讨论治疗实施时的用药计划、毒性和潜在益处。患者教育还应包括讨论预防措施和减少并发症严重程度和持续时间的方法。

[见铂敏感患者复发治疗 \(OV-C, 第8页\)](#)

[见铂耐药患者复发治疗 \(OV-C, 第9页\)](#)

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

[继续](#)

OV-C

第4页，共11页



系统治疗原则

初始系统治疗方案^c-卵巢上皮/输卵管/原发性腹膜癌

I期肿瘤的初始治疗

- 高级别浆液性癌
- 子宫内膜样癌（2/3级）
- 透明细胞癌^d
- 癌肉瘤^d

首选方案

- 紫杉醇/卡铂，每3周^{f,g}

其他推荐方案

- 卡铂/脂质体多柔比星
- 多西他赛/卡铂

在特定情况下可用

对于癌肉瘤：

- 卡铂/异环磷酰胺
- 顺铂/异环磷酰胺
- 紫杉醇/异环磷酰胺（2B类）^f

黏液性癌（IC期）^d

首选方案

- 5-FU/亚叶酸钙/奥沙利铂
- 卡培他滨/奥沙利铂
- 紫杉醇/卡铂，每3周^{f,g}

其他推荐方案

- 卡铂/脂质体多柔比星
- 多西他赛/卡铂

在某些情况下有用

- 无

低级别浆液性癌（IC期）
/I级子宫内膜样癌（IC期）^{d,e}

首选方案

- 紫杉醇/卡铂，每3周^{f,g} ± 来曲唑维持（2B类）或其他激素维持治疗（2B类）^h
- 激素治疗（芳香化酶抑制剂：阿那曲唑、来曲唑、依西美坦）（2B类）

其他推荐方案

- 卡铂/脂质体多柔比星 ± 来曲唑维持（2B类）或其他激素治疗（2B类）^h
- 多西他赛/卡铂 ± 来曲唑维持（2B类）或其他激素治疗（2B类）
- 激素治疗（醋酸亮丙瑞林、三苯氧胺、氟维司群）（2B类）**II-IV期（见OV-C，第6页，共11页）**

在某些情况下有用

- 无

^c 参考文献见讨论。^d 关于 LCOC 初始系统治疗的数据有限。^e 浸润性种植交界性肿瘤可被视为低级别浆液性疾病。见 [LCOC-6](#) 和 [LCOC-8](#)。^f 白蛋白结合型紫杉醇可作为对紫杉醇有超敏反应患者的替代选择。但白蛋白结合型紫杉醇无法避免所有患者的输液反应。^g 70岁以上的个体和有合并症的患者可能不能耐受NCCN指南中推荐的联合化疗方案。根据临床判断和对治疗耐受性的预期，改变剂量（见OV-C，第7页）可能适用于患有卵巢上皮癌（包括癌肉瘤、透明细胞癌、黏液性癌和低级别浆液性癌）的个体。已经开发了预测化疗毒性的算法。见 [NCCN老年肿瘤学指南](#)。^h 其他激素治疗选择包括：芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、依西美坦）、醋酸亮丙瑞林或他莫昔芬。**初始系统治疗剂量（见OV-C，第7页，共11页）**

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

继续

OV-C



系统治疗原则

初始系统治疗方案^c-卵巢上皮/输卵管/原发性腹膜癌II-IV期肿瘤的初始治疗（[见OV-C第3页的PARPi维持治疗原则](#)）

<ul style="list-style-type: none"> 高级别浆液性癌 子宫内膜样癌（2/3级） 透明细胞癌^d 癌肉瘤^d 	首选方案 <ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇/卡铂，每3周^{f,g} 紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持^{f,i}(ICON-7 & GOG-218) 	其他推荐方案 <ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇周疗/卡铂周疗^{f,g,j} 多西他赛/卡铂 卡铂/脂质体多柔比星 紫杉醇周疗/卡铂，每3周^f 多西他赛/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持ⁱ(GOG-218) 	在特定情况下有用 <ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇/顺铂IP/IV（用于理想减瘤术的II-III期疾病） 对于癌肉瘤： <ul style="list-style-type: none"> ✓ 卡铂/异环磷酰胺 ✓ 顺铂/异环磷酰胺 ✓ 紫杉醇/异环磷酰胺（2B类）^f
黏液性癌 ^d	首选方案 <ul style="list-style-type: none"> 5-FU/亚叶酸/奥沙利铂±贝伐珠单抗ⁱ（贝伐珠单抗为2B类） 卡培他滨/奥沙利铂±贝伐珠单抗ⁱ（贝伐珠单抗为2B类） 紫杉醇/卡铂，每3周^{f,g} 紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持ⁱ(ICON-7 & GOG-218) 	其他推荐方案 <ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇，每周/卡铂，每周^{f,g,j} 多西他赛/卡铂 卡铂/脂质体多柔比星 紫杉醇周疗/卡铂，每3周^f 多西他赛/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持ⁱ(GOG-218) 	在特定情况下有用 <ul style="list-style-type: none"> 无
低级别浆液性癌 / I级子宫内膜样癌 ^{d,e}	首选方案 <ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇/卡铂，每3周^{f,g} ± 来曲唑维持（2B类）或其他激素维持治疗（2B类）^h 紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持^{f,i}(ICON-7 & GOG-218) 激素治疗（芳香化酶抑制剂：阿那曲唑、来曲唑、依西美坦）（2B类） 	其他推荐方案 <ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇周疗/卡铂周疗^{f,g,j} 多西他赛/卡铂±来曲唑维持（2B类）或其他激素治疗（2B类）^h 卡铂/脂质体多柔比星±来曲唑维持（2B类）或其他激素治疗（2B类）^h 紫杉醇周疗/卡铂，每3周^f 多西他赛/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持ⁱ(GOG-218) 激素治疗（醋酸亮丙瑞林、他莫昔芬、氟维司群）（2B类） 	在特定情况下有用 <ul style="list-style-type: none"> 无

^c 见[讨论](#)以获取参考资料。^d 关于 LCOC 初始系统治疗的数据有限。^e 浸润性种植交界性肿瘤可被视为低级别浆液性疾病。[见LCOC-6和LCOC-7。](#)^f 白蛋白结合型紫杉醇可作为对紫杉醇有超敏反应患者的替代选择。但白蛋白结合型紫杉醇无法避免所有患者的输液反应。^g 70岁以上的个体和有合并症的患者可能不能耐受NCCN指南中推荐的联合化疗方案。根据临床判断和对治疗耐受性的预期，改变剂量（[见OV-C，第7页](#)）可能适用于患有卵巢上皮癌（包括癌肉瘤、透明细胞癌、黏液性癌和低级别浆液性癌）的个体。已经开发了预测化疗毒性的算法。[见NCCN老年肿瘤学指南。](#)^h 其他激素治疗选择包括：芳香酶抑制剂（阿那曲唑、依西美坦）、醋酸亮丙瑞林或他莫昔芬。ⁱ FDA 批准的生物类似药可用作贝伐珠单抗的替代品。^j 对于那些体能状况不佳者，可以采用的方案。**初始系统治疗剂量（见OV-C，第7页，共11页）**

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

继续

OV-C



系统治疗原则

初始系统治疗方案^c-卵巢上皮（包括LCOC）/输卵管/原发性腹膜癌

初始系统治疗方案推荐剂量

紫杉醇/卡铂 每3周^{f,i}

- 紫杉醇175 mg/m² IV，之后卡铂^m AUC 5-6 IV 第1天
- 每21天重复 x 3-6个周期

IV/IP 紫杉醇/顺铂

- 紫杉醇 135 mg/m² IV 持续输注^k 第1天；紫杉醇 IV 后顺铂 75-100 mg/m² IV 第2天；紫杉醇 60 mg/m² IP 第8天
- 每21天重复 x 6个周期

紫杉醇 周疗/卡铂 每3周^f

- 剂量密集的紫杉醇 80 mg/m² IV 第1、8和15天，之后卡铂^m AUC 5-6 IV 第1天
- 每21天重复 x 6个周期

紫杉醇 周疗/卡铂 周疗^f

- 紫杉醇 60mg/m² IV 之后卡铂 AUC 2 IV
- 第1、8和15天；每21天重复 x 6个周期（18周）^j

70 岁以上的个体和/或有合并症患者

紫杉醇 135/卡铂^{f,9}

- 紫杉醇 135 mg/m² IV+卡铂 AUC 5 IV 每21天重复 x 3-6个周期

紫杉醇 周疗/卡铂 周疗^f

- 紫杉醇 60 mg/m² IV 超过1小时，之后卡铂 AUC 2 IV 超过30分钟
- 第1、8和15天；每21天重复 x 6个周期（18周）

多西他赛/卡铂ⁱ

- 多西他赛 60-75 mg/m² IV，之后卡铂^m AUC 5-6 IV 第1天
- 每21天重复 x 3-6个周期

卡铂/脂质体多柔比星ⁱ

- 卡铂 AUC 5 IV+聚乙二醇化脂质体多柔比星 30 mg/m² IV
- 每28天重复，3-6 个周期ⁱ

紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持治疗^{f,i} (ICON-7)

- 紫杉醇 175 mg/m² IV，随后卡铂^m AUC 5-6 IV，贝伐珠单抗 7.5 mg/kg IV 第1天
- 每21天重复 x 5-6个周期
- 继续贝伐珠单抗直至12个额外周期

紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持治疗^{f,i} (GOG-218)

- 紫杉醇 175 mg/m² IV，之后卡铂^m AUC 6 IV 第1天，每21天重复 x 6个周期
- 从第2个周期的第1天开始，每21天给予贝伐珠单抗15mg/kg IV直至22个周期

多西他赛/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持ⁱ (GOG-218)

- 多西他赛 60-75 mg/m² IV，之后卡铂^m AUC 5-6 IV 第1天，每21天重复 x 3-6个周期
- 从第2个周期的第1天开始，每21天给予贝伐珠单抗15mg/kg IV直至22个周期

^c 参考文献见讨论。

^f 白蛋白结合型紫杉醇可作为对紫杉醇有超敏反应患者的替代选择。但白蛋白结合型紫杉醇无法避免所有患者的输液反应。

ⁱ FDA 批准的生物类似药可用作贝伐珠单抗的替代品。

^j 对于那些体能状况不佳者，可以采用的方案。

^k 已发表的随机试验方案连续IV输注紫杉醇超过24小时。

^l 对于I期患者：高级别浆液性癌推荐6个周期；而所有其他病理类型的卵巢癌则3-6个周期。对于II-IV期患者：推荐6个周期。

^m 由于肌酐方法学的改变，可以考虑改变卡铂剂量。有关卡铂剂量指南，见[卡铂剂量指南](#)。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

继续

OV-C

第7页，共11页



卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌

系统治疗原则

复发治疗-卵巢上皮癌（包括少见类型卵巢癌）[†]/输卵管/原发性腹膜癌铂敏感复发的化疗[‡]（按字母顺序）

首选方案

卡铂/吉西他滨¹⁰±贝伐珠单抗^{i,q,r,11}
卡铂/脂质体多柔比星¹²±贝伐珠单抗^{i,q,13}
卡铂/紫杉醇^{f,14}±贝伐珠单抗^{i,q,r,15}
顺铂/吉西他滨¹⁶

靶向治疗（单药）

贝伐珠单抗^{i,q,17,18}

其它推荐方案[‡]

卡铂^{t,10}
卡铂/多西他赛^{19,20}
卡铂/紫杉醇（每周）^{f,21}
卡培他滨
顺铂¹⁴
环磷酰胺
多柔比星

靶向治疗

尼拉帕利/贝伐珠单抗（2B类）^{i,22}
尼拉帕利（3类）^{u,23}
奥拉帕利（3类）^{v,24}
培唑帕尼（2B类）²⁵
卢卡帕利（3类）^{w,26}

激素治疗

芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、依西美坦、来曲唑）
醋酸亮丙瑞林
醋酸甲地孕酮
他莫昔芬

特定情况推荐方案

黏液癌：

- 5-FU/亚叶酸/奥沙利铂±贝伐珠单抗（贝伐珠单抗为2B类）^{i,q}
- 卡培他滨/奥沙利铂±贝伐珠单抗（贝伐珠单抗为2B类）^{i,q}
- 卡铂/白蛋白结合型紫杉醇（用于确诊的紫杉烷类过敏症）
- 卡铂/紫杉醇（年龄>70岁）^{f,t}
- 伊立替康/顺铂（透明细胞癌）²⁷

靶向治疗

达拉非尼(Dabrafenib)+曲美替尼(Trametinib)（用于 *BRAF* V600E 阳性肿瘤）^{x,28}
恩曲替尼 (Entrectinib) 或拉罗替尼 (larotrectinib)（用于 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤）^x
塞普替尼 (Selpercatinib)（用于 *RET* 基因融合阳性肿瘤）^{x,29}

低级别浆液性癌

- 曲美替尼 (Trametinib)³⁰
- 比美替尼 (Binimetinib) (2B类) ^{31,32}

激素治疗

氟维司群（用于低级别浆液性癌）

免疫治疗

Dostarlimab-gxly（用于dMMR/MSI-H复发或晚期肿瘤）^{x,33}
帕博利珠单抗（用于微卫星不稳定性高[MSI-H]或错配修复缺陷[dMMR]实体瘤，或肿瘤突变负荷高[TMB-H]≥ 10个突变/兆碱基）^{x,34}

[†]白蛋白结合型紫杉醇可以作为对紫杉醇有超敏反应的替代选择。然而，白蛋白结合型紫杉醇不会完全没有输液反应。

[‡]FDA 批准的替代贝伐珠单抗的生物类似药。

[§]卵巢交界性上皮肿瘤 (LMP) 不能从化疗中获益。

[¶]在连续 2 个治疗方案中进展且无临床获益的患者，很少能从其它治疗中获益 (Griffiths RW, et al. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65)。高度个体化原则用于选择临床试验，支持性治疗和其他治疗。

[‡]一般而言，专家组根据随机试验数据，特别是铂类敏感首次复发时，推荐铂联合化疗方案。

[¶]禁用于胃肠道穿孔风险升高的患者。

[†]如果化疗期间，贝伐珠单抗有效可以继续作为维持治疗，直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。在开始使用 PARPi 的维持治疗之前停用贝伐珠单抗。

[¶]许多细胞毒单药治疗方案尚未在已接受过规范化疗的患者中进行测试。

[†]对于70岁以上个体的推荐剂量，参见OV-C，第7页。

[¶]接受过三种或更多化疗方案HRD 相关的患者，即1) 有害或疑似有害 BRCA 突变；或 2) 基因组不稳定性最后一次铂为基础化疗有应答>6个月进展的患者

[¶]已经接受过二线或更多线治疗的胚系BRCA 突变的晚期卵巢癌患者。（FDA 批准的检测或CLIA设备中经验证的其它检测）

[¶]已经接受过二线或更多线治疗的胚系和/或体细胞BRCA 突变的晚期卵巢癌患者。（FDA 批准的检测或CLIA设备中经验证的其它检测）

[¶]应当在 CLIA 认证的机构中对最新可用的肿瘤样本进行分子检测。肿瘤分子检测至少应包括能够识别肿瘤特异性或肿瘤类型无关靶向治疗潜在获益群体的检测，包括但不限于 BRCA1/2、HRD 状态、MSI、MMR、TMB、FRα、RET 和 NTRK（如果先前的检测不包括这些标志物）。鉴于 LCOG 有限的治疗方案，更全面的检测对这一群体可能更为重要。（见OV-B）。

注：注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

继续

OV-C

第8页，共11页



系统治疗原则

复发治疗-卵巢上皮癌（包括少见卵巢癌）ⁿ/输卵管/原发性腹膜癌^o

铂耐药复发的化疗（按字母顺序）

首选方案	其它推荐方案	特定情况下推荐方案
<p>细胞毒治疗</p> <p>环磷酰胺（口服）/贝伐珠单抗^{i,35}</p> <p>多西他赛³⁶</p> <p>依托泊苷，口服³⁷</p> <p>吉西他滨^{38,39}</p> <p>阿霉素多柔比星^{38,39}</p> <p>阿霉素多柔比星/贝伐珠单抗^{i,q,40}</p> <p>紫杉醇（每周）^{f,41}</p> <p>紫杉醇（每周）/贝伐珠单抗^{f,i,q,40}</p> <p>拓扑替康^{42,43}</p> <p>拓扑替康/贝伐珠单抗^{i,q,40}</p> <p>靶向治疗（单药）</p> <p>贝伐珠单抗^{i,q,17,18}</p> <p>索米妥昔单抗（Mirvetuximab soravtansine-gynx）（用于FRα-表达肿瘤）^{x,44}</p>	<p>细胞毒治疗^v</p> <p>卡培他滨</p> <p>卡铂[*]</p> <p>卡铂/多西他赛[*]</p> <p>卡铂/紫杉醇（每周）^{f,*}</p> <p>卡铂/吉西他滨¹⁰</p> <p>±贝伐珠单抗^{i,q,r,11,*}</p> <p>卡铂/脂质体多柔比星¹²</p> <p>±贝伐珠单抗^{i,q,r,13,*}</p> <p>卡铂/紫杉醇^{f,14}</p> <p>±贝伐珠单抗^{i,q,r,15,*}</p> <p>环磷酰胺</p> <p>靶向治疗</p> <p>尼拉帕利（3类）^{u,23}</p> <p>奥拉帕利（3类）^{v,24}</p> <p>培唑帕尼（Pazopanib）（2B类）²⁵</p> <p>卢卡帕利（3类）^{w,26}</p> <p>激素治疗</p> <p>芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、依西美坦、来曲唑）</p> <p>醋酸亮丙瑞林</p> <p>醋酸甲地孕酮</p> <p>他莫昔芬</p>	<p>卡铂/紫杉醇（年龄 >70 岁）^{f,t,*}</p> <p>卡铂/白蛋白结合型紫杉醇（用于已证实的紫杉醇过敏）[*]</p> <p>免疫疗法</p> <p>Dostarlimab-gxly（用于dMMR/MSI-H复发或晚期肿瘤）^{x,32}</p> <p>帕博利珠单抗（用于MSI-H或dMMR实体瘤，或TMB-H肿瘤（≥10 个突变/兆碱基）^{x,33}</p> <p>激素治疗</p> <p>氟维司群（用于低级别浆液性癌）</p> <p>靶向治疗（单药）</p> <p>达拉非尼（Dabrafenib）+曲美替尼（用于BRAF V600E阳性肿瘤）^{x,28}</p> <p>恩曲替尼（Entrectinib）或拉罗替尼（larotrectinib）（用于NTRK 基因融合阳性肿瘤）^x</p> <p>索米妥昔单抗（Mirvetuximab soravtansine-gynx）（用于FRα-表达肿瘤）</p> <p>塞普替尼（Selpercatinib）（用于RET基因融合阳性肿瘤）^{x,29}</p> <p>低级别浆液性癌</p> <ul style="list-style-type: none"> • 曲美替尼（Trametinib）³⁰ • 比尼替尼（Binimetinib）（2B类）^{31,32}

* 请勿用于铂类难治性疾病。

注：注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。

继续



系统治疗原则

复发治疗-卵巢上皮癌（包括少见卵巢癌）ⁿ/输卵管/原发性腹膜癌^o

f 白蛋白结合型紫杉醇可以作为对紫杉醇有超敏反应的替代选择。然而，白蛋白结合型紫杉醇不会完全没有输液反应。

i FDA 批准的替代贝伐珠单抗的生物类似药。

n 卵巢交界性上皮肿瘤 (LMP) 不能从化疗中获益。

o 在连续 2 个治疗方案中进展且无临床获益的患者，很少能从其它治疗中获益。（Griffiths RW, et al. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65）。高度个体化原则，选择临床试验，支持性治疗及其它治疗。

q 胃肠道穿孔风险增加的患者禁用。

s 许多细胞毒单药治疗方案尚未在已接受过规范化疗的患者中进行测试。

t 对于70岁以上个体的推荐给药，[参见OV-C, 第7页](#)。

u 接受过三种或更多化疗方案HRD 相关的患者，即1) 有害或疑似有害 BRCA 突变；或 2) 基因组不稳定性和最后一次铂为基础化疗有应答>6个月进展的患者

v 已经接受过两线或更多线治疗的胚系BRCA 突变的晚期卵巢癌患者。（FDA 批准的检测或CLIA设备中经验证的其它检测）

w 已经接受过两线或更多线治疗的胚系和/或体细胞BRCA 突变的晚期卵巢癌患者。（FDA 批准的检测或CLIA设备中经验证的其它检测）

x 应当在 CLIA认证的机构中对最新可用的肿瘤样本进行分子检测。肿瘤分子检测至少应包括能够识别肿瘤特异性或肿瘤类型无关靶向治疗潜在获益群体的检测，包括但不限于 BRCA1/2、HRD 状态、MSI、MMR、TMB、FR α 、RET 和 NTRK（如果先前的检测不包括这些标志物）。鉴于LCOC有限的治疗方案，更全面的检测对这一群体可能更为重要。（[见OV-B](#)）。

y 对于先前使用过紫杉烷治疗的患者。

参考文献

注：注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为，任何癌症患者的最佳治疗都是在临床试验中。尤其鼓励参加临床试验。



系统治疗原则

参考文献

- 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(3):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_x0002_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 9330.
- 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.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



系统治疗原则 参考文献

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 seliprecitinib 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 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.

⁴⁴ Matulonis UA, Oaknin A, Pignata S, et al. Mirvetuximab soravtansine (MIRV) in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha (FR α) 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 Roque DM, Siegel E, Buza N, et al. Randomised phase II trial of weekly ixabepilone \pm biweekly bevacizumab for platinum-resistant or refractory ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. *Br J Cancer* 2022;126:1695-1703.

⁴⁷ 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.*

⁴⁸ O'Malley D, Matulonis UA, Birrer MJ, et al. Phase Ib study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FR α)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2020;157:379-385.

**注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。
临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。**



药物反应管理

概述

- 几乎所有用于肿瘤的药物在输注时都有可能引起药物不良反应，可分为输注反应或过敏反应。¹
 - 输注反应通常以较轻的症状为特征（例如，潮热、皮疹）。
 - 超敏（变态反应）反应通常以更严重的症状为特征（例如呼吸急促、全身性荨麻疹/瘙痒、血压变化）。
- 发生的大多数药物不良反应是轻度反应，但也可能发生更严重的反应。^{2,3}
 - 铂类和紫杉烷类药物（以及其他不太常见的其他药物）可能会导致过敏性休克，是一种罕见的严重过敏反应，可能导致心血管衰竭甚至危及生命。⁴⁻⁶
 - 药物反应可能发生在输注期间或输注完成后（甚至可能在几天后发生）。
- 在妇科肿瘤治疗中，更常引起不良反应的药物包括卡铂、顺铂、多西他赛、脂质体多柔比星、奥沙利铂和紫杉醇。¹
 - 与紫杉烷类药物（即多西他赛、紫杉醇）和生物治疗剂相关的不良反应往往是输液-相关通常归因于紫杉醇中的氢化蓖麻油，并且往往发生在治疗的前几个周期（尽管它们可以在任何输注过程中看到，无论之前进行了多少个周期）。
 - 与铂类药物（即卡铂、顺铂）相关的不良反应，即真正的过敏，往往在再次接触致敏药物后发生，在初始化疗完成时（例如计划的6次治疗的第6周期）发生率较低。³
- 为可能发生的药物反应做准备
 - 应告知患者及其家属有关药物反应的可能性及其体征和症状。应告知患者需要报告药物反应的任何体征和症状，尤其是在他们离开医疗机构后（如迟发性皮疹）。
 - 临床医生和护理人员应为患者每次输注药物时发生药物反应的可能性做好准备。如果发生严重的药物反应，应立即进行干预，治疗区域应有适当的医疗设备，以防出现危及生命的过敏反应。⁵
 - 肾上腺素（1mg/mL，肌注0.3mL）应用于在任何化疗药物治疗期间或之后不久出现低血压（收缩压<90mmHg）的任何患者，伴或不伴其他过敏/超敏反应症状。在急性心肺骤停的情况下，应遵循标准复苏（ACLS）程序。
- 脱敏是指使患者不太可能对过敏原做出反应的过程，可考虑用于发生药物反应的患者。^{1,7-10}
- 如果患者以前有过非常严重的威胁生命的反应——除非在变态反应专科医生或有脱敏经验的专家的指导下，否则不应再次使用相关药物。

[接续（OV-D，第2页）](#)[参考文献（OV-D，第3页）](#)

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



输液反应

- 症状包括：潮热、皮疹、发烧、胸闷、血压轻度变化、背痛和发冷。
- 症状通常可以通过降低输注速度来治疗，并在停止输注后迅速消退。然而，对卡铂、顺铂或奥沙利铂有轻微反应的患者，即使缓慢输注铂类药物，也可能出现更严重的反应；因此，请考虑咨询变态反应专科医生。¹¹
- 输液反应更常见于紫杉醇（27%的患者）；然而，脂质体多柔比星可能会发生轻微反应。¹¹
- 如果之前曾发生过对紫杉醇反应的输液反应：
 - 对于轻微的输液反应（例如，潮红、皮疹、寒战），如果出现以下情况，患者可能会再次使用紫杉醇：1) 患者、医生和护理人员都对这个方案感到满意；2) 对患者进行了适当的说明；3) 治疗区域备有急救设备。
 - 通常紫杉醇输注可以以更慢的速度重新开始，并且可以根据治疗临床医生的判断在耐受的情况下缓慢增加速度。^{7,12}请注意，这种缓慢输注与脱敏不同。
 - 许多机构都有护理政策来规定如果患者之前有过输液反应，应如何再次输注。

药物反应管理

过敏反应（即真正的药物过敏）

- 症状包括：皮疹、水肿、气短（支气管痉挛）、晕厥或晕厥前兆、胸痛、心动过速、荨麻疹/瘙痒、血压变化、恶心、呕吐、寒战、肠道功能的变化，偶尔会有厄运即将来临的感觉。
- 停止输注和/或治疗干预后，症状可能继续存在。
- 过敏反应更常见于铂类药物，如卡铂（16%的患者）顺铂和奥沙利铂。¹¹铂类药物可发生轻度反应。¹²
- 发生超敏（过敏）反应风险较高的患者包括以下情况：
 - 在第一次和随后的暴露期间，在一段时间没有接触药物后重新用药，和在第一次和随后的暴露期间经过多个周期的药物治疗
 - IV药物而不是口服或IP给药
 - 对其他药物过敏
 - 以前曾有过用药反应的人
- 如果之前发生过过敏反应：
 - 考虑咨询变态反应专科医生（或合格的医学或妇科肿瘤科医生）并对经历过铂类反应（例如卡铂过敏反应）的患者进行皮试。¹²⁻¹⁴
 - 即使缓慢输注铂类药物，也可能出现更严重的反应。¹²
 - 对于更严重或危及生命的反应，例如涉及血压变化、呼吸困难、心动过速、广泛性荨麻疹、过敏反应或缺氧反应，除非在有脱敏经验的专家指导下，否则不应再次使用该药物。
 - 如果再次给予药物是合适的，即使症状已经解决，患者也应该在恢复化疗之前脱敏。如果患者以前曾发生过药物反应，则每次输注时都必须使其脱敏。^{1, 7-10}

[参考文献（OV-D，第3页）](#)

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



药物反应管理 参考文献

- 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.

[见铂类药物的药物反应（OV-D，第4页）](#)

[见紫杉烷、脂质体多柔比星或生物治疗剂的药物反应（OV-D，第6页）](#)

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



药物反应管理

对铂类制剂
的药物反应

反应

管理/治疗³

初次接触
(未用过铂)

- 降低输注速度，停止输注后症状通常很快消失
- 使用H1受体阻滞剂抗组胺药³

- 考虑过敏咨询⁵
- 如果工作人员同意并且生命体征保持稳定，则再次使用铂类药物。化疗前使用H1受体阻滞剂抗组胺药、皮质类固醇、H2受体阻滞剂预处理³

轻度反应¹
(潮热、皮疹、瘙痒)

二次/进一步接触

- 停止输注
- 使用H1受体阻滞剂抗组胺药³改善症状
- 如果症状不能迅速消退，则使用皮质类固醇±肌注肾上腺素⁴

- 考虑过敏咨询
- 在有脱敏专长的专家评估之前，不要再尝试或重新给药
- 每次输注时都可能都需要脱敏^{6,7}

IV或IP铂类制剂的药物反应

严重反应²
(呼吸急促、需要治疗的血压变化、呼吸困难、胃肠道症状[恶心、呕吐])

[见OV-D, 第5页](#)

危及生命的反应²
(例如过敏反应)(急性发作、全身性荨麻疹、呼吸系统损害、严重低血压、胃肠道症状[恶心、呕吐])

[见OV-D, 第5页](#)

[见对紫杉类、脂质体多柔比星或生物治疗剂的药物反应, OV-D, 第6页](#)

¹ 大多数轻度反应是输液反应，更常见的是由紫杉类（即多西他赛、紫杉醇）引起，但铂类药物（即卡铂、顺铂）也可能发生。

² 最严重的反应是过敏反应，由铂类药物引起更常见。

³ H1受体阻滞剂抗组胺药（如苯海拉明或羟嗪）；H2受体阻滞剂（如西咪替丁、法莫替丁）；皮质类固醇（例如甲泼尼龙、氢化可的松、地塞米松）。

⁴ 在急性心肺骤停的情况下，应遵循标准复苏 (ACLS) 程序。

⁵ 轻度反应可因再次接触发展为严重反应。过敏咨询可以提供皮肤试验并评估过敏和进一步的风险、更严重反应。

⁶ 最好转诊至有脱敏专长的医学中心。

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.

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。
临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

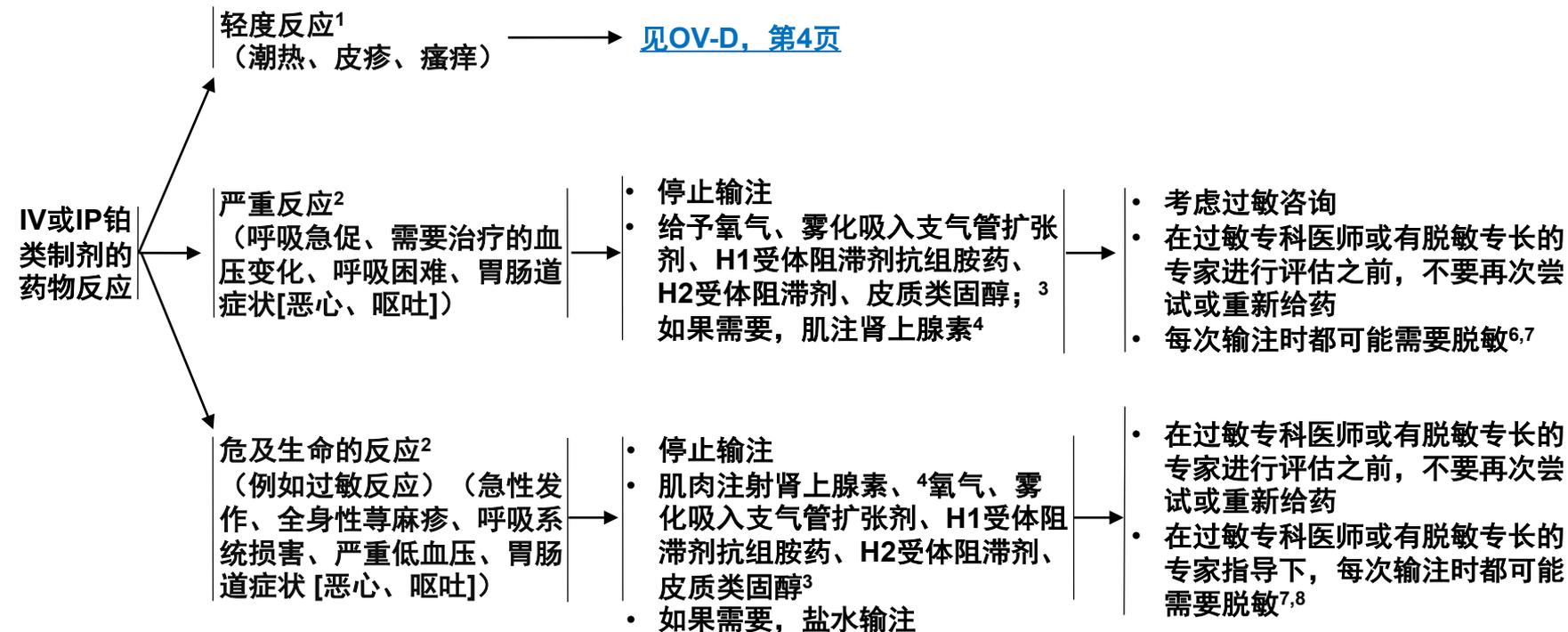


药物反应管理

对铂类制剂 的药物反应

反应

管理/治疗³



见紫杉类、脂质体多柔比星或生物治疗制剂的药物反应, OV-D, 第6页

¹ 大多数轻度反应是输液反应，更常见的是由紫杉类（即多西他赛、紫杉醇）引起，但铂类药物（即卡铂、顺铂）也可能发生。

² 最严重的反应是过敏反应，由铂类药物引起更常见。

³ H1受体阻滞剂抗组胺药（如苯海拉明或羟嗪）；H2受体阻滞剂（如西咪替丁、法莫替丁）；皮质类固醇（例如甲泼尼龙、氢化可的松、地塞米松）。

⁴ 在急性心肺骤停的情况下，应遵循标准复苏 (ACLS) 程序。

⁶ 最好转诊至有脱敏专长的医学中心。

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 对于紫杉类和铂类化合物，如果患者经评估有危及生命的反应，而该药仍需作为一线治疗使用，则最好转诊至医学中心进行治疗。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌

药物反应管理

对紫杉类、脂质体多柔比星或生物治疗制剂的药物反应

反应

管理/治疗³

IV或IP紫杉类、脂质体多柔比星或生物治疗制剂的药物反应

轻度反应¹（潮热、皮疹、瘙痒、胸部/腹部/骨盆/背部疼痛）

- 停止输注
- 停止输注后症状通常很快消失
- 使用H1受体阻滞剂抗组胺药³改善症状

- 如果工作人员同意并且生命体征保持稳定，则以较慢的输注速度再次使用药物⁹
- 需用H1受体阻滞剂抗组胺药、皮质类固醇、H2受体阻滞剂进行预处理³

- 如果重复出现轻度反应，则不要再次尝试或重新给药
- 每次输注时都可能^{7,9}需要脱敏

严重反应²（呼吸急促、需要治疗的血压变化、呼吸困难、胃肠道症状[恶心、呕吐]、胸部/腹部/骨盆/背部疼痛、感到厄运即将来临/焦虑/有什么不对劲）

[见OV-D, 第7页](#)

危及生命的反应²（例如过敏反应）（急性发作、全身性荨麻疹、呼吸系统损害、严重低血压、胃肠道症状[恶心、呕吐]、胸部/腹部/骨盆/背部疼痛、感到厄运来临/焦虑/有什么不对劲）

[见OV-D, 第7页](#)

[见铂类药物的药物反应（OV-D, 第4页）](#)

¹ 大多数轻度反应是输液反应，更常见的是由紫杉类（即多西他赛、紫杉醇）引起，但铂类药物（即卡铂、顺铂）也可能发生。

² 最严重的反应是过敏反应，由铂类药物引起更常见。

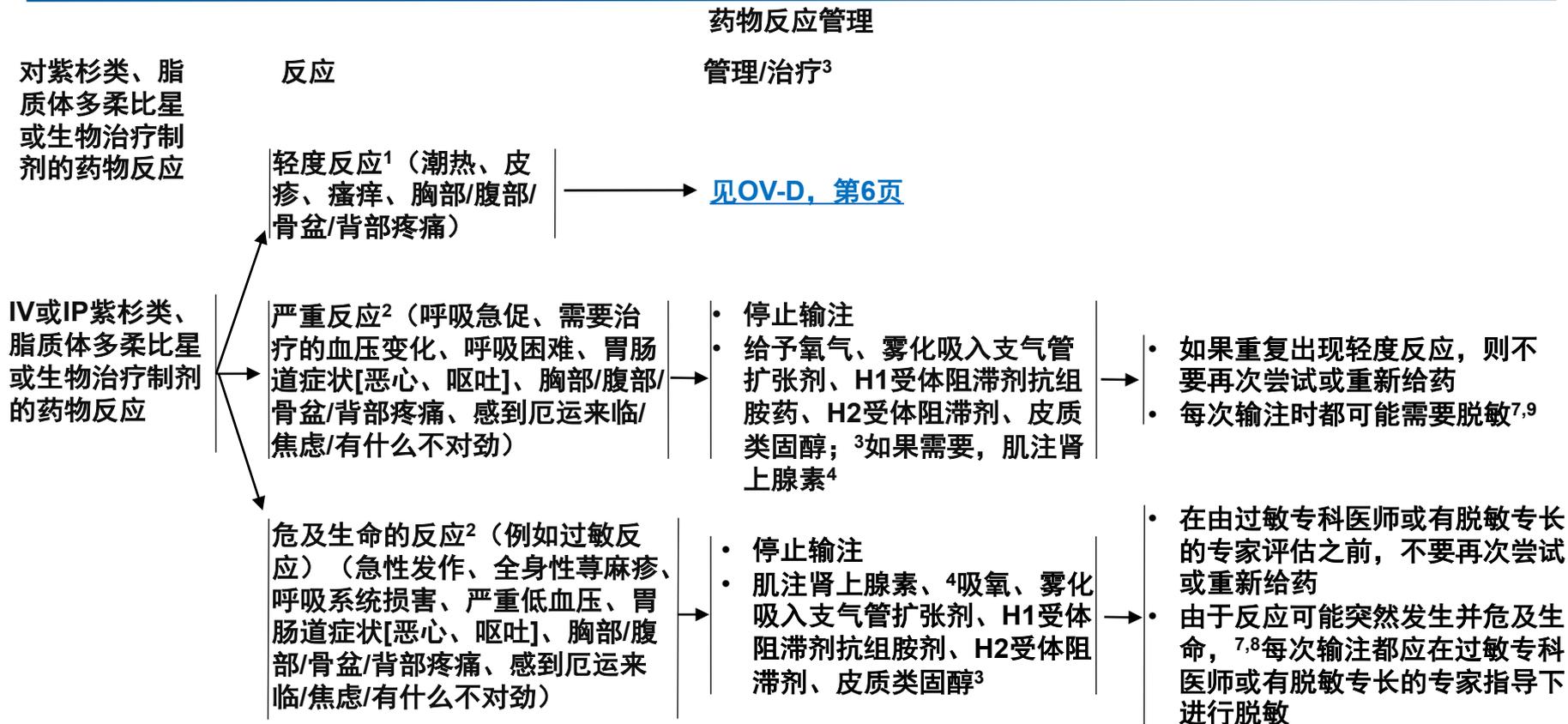
³ H1阻滞剂抗组胺药（如苯海拉明或羟嗪）；H2受体阻滞剂（如西咪替丁、法莫替丁）；皮质类固醇（例如甲泼尼龙、氢化可的松、地塞米松）。

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 因医疗需要（即超敏反应）可改用紫杉醇（白蛋白结合型），或改用多西他赛；没有数据支持紫杉类药物的替换，会发生交叉反应并危及生命。使用紫杉醇出现的一些反应，是由于稀释剂的原因。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

**见铂类药物的药物反应（OV-D, 第4页）**

¹ 大多数轻度反应是输液反应，更常见的是由紫杉类（即多西他赛、紫杉醇）引起，但铂类药物（即卡铂、顺铂）也可能发生。

² 最严重的反应是过敏反应，由铂类药物引起更常见。

³ H1阻滞剂抗组胺药（如苯海拉明或羟嗪）；H2受体阻滞剂（如西咪替丁、法莫替丁）；皮质类固醇（例如甲泼尼龙、氢化可的松、地塞米松）。

⁴ 在急性心肺骤停的情况下，应遵循标准复苏（ACLS）程序。

⁶ 推荐到具有脱敏专业知识的学术中心。

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 对于紫杉类和铂类化合物，如果患者经评估有危及生命的反应，而该药仍需作为一线治疗使用，则最好转诊至医学中心进行治疗。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



WHO组织学分类^{1,2}

浆液性肿瘤 <ul style="list-style-type: none"> 浆液性囊腺瘤 浆液性腺纤维瘤 浆液性表面乳头状瘤 浆液性交界性肿瘤/非典型增生性浆液性肿瘤 浆液性交界性肿瘤-微乳头状亚型/非浸润性低级别浆液性癌 低级别浆液性癌 高级别浆液性癌 	良性 良性 良性 交界性 原位癌/III级上皮内瘤变 恶性 恶性
黏液性肿瘤 <ul style="list-style-type: none"> 黏液性囊腺瘤 黏液性腺纤维瘤 黏液性交界性肿瘤/非典型增生性黏液性肿瘤 黏液癌 	良性 良性 交界性 恶性
子宫内膜样肿瘤 <ul style="list-style-type: none"> 子宫内膜异位囊肿 子宫内膜异位囊腺瘤 子宫内膜异位腺纤维瘤 子宫内膜样交界性肿瘤/非典型增生性子宫内膜样肿瘤 子宫内膜样癌 	良性 良性 良性 交界性 恶性
透明细胞肿瘤 <ul style="list-style-type: none"> 透明细胞囊腺瘤 透明细胞腺纤维瘤 透明细胞交界性肿瘤/非典型增生性透明细胞肿瘤 透明细胞癌 	良性 良性 交界性 恶性

Brenner肿瘤 <ul style="list-style-type: none"> Brenner瘤 交界性Brenner瘤/非典型增生性Brenner瘤 恶性Brenner瘤 	良性 交界性 恶性
浆黏液性肿瘤 <ul style="list-style-type: none"> 浆黏液性囊腺瘤 浆黏液性腺纤维瘤 浆黏液性交界性肿瘤/非典型增生性浆黏液性肿瘤 浆黏液性癌 	良性 良性 交界性 恶性
未分化癌	恶性
间叶性肿瘤 <ul style="list-style-type: none"> 低级别子宫内膜间质肉瘤 高级别子宫内膜间质肉瘤 	恶性 恶性
混合性上皮-间叶性肿瘤 <ul style="list-style-type: none"> 腺肉瘤 癌肉瘤 	恶性 恶性

¹ 经 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH 许可转载。世界卫生组织女性生殖器官肿瘤分类。国际癌症研究机构，里昂，2014年。

² Borderline = 非特异性、交界性或行为不确定性。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。
 临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌

WHO组织学分类^{1,2}

<p>性索间质肿瘤： 纯间质肿瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> 纤维瘤 富细胞性纤维瘤 卵泡膜瘤 与硬化性腹膜炎相关的黄素化卵泡膜瘤 纤维肉瘤 硬化性间质瘤 印戒细胞间质瘤 微囊性间质瘤 间质细胞瘤 类固醇细胞瘤 类固醇细胞瘤，恶性 	<p>良性 交界性 良性 良性</p> <p>恶性 良性 良性 良性 良性 恶性</p>	<p>生殖细胞肿瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> 无性细胞瘤 卵黄囊瘤 胚胎性癌 非妊娠性绒毛膜癌 成熟性畸胎瘤 未成熟性畸胎瘤 混合性生殖细胞肿瘤 	<p>恶性 恶性 恶性 恶性 良性 恶性 恶性</p>	<p>杂类肿瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> 卵巢网腺瘤 卵巢网腺瘤 Wolffian肿瘤 小细胞癌，高钙血症型 小细胞癌，肺型 Wilms瘤 副神经节瘤 实性假乳头状肿瘤 	<p>良性 恶性 交界性 恶性 恶性 交界性 交界性</p>
<p>性索-间质肿瘤： 纯性索肿瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> 成人型粒层细胞瘤 幼年型粒层细胞瘤 支持细胞瘤 环状小管性索瘤 	<p>恶性 交界性 交界性 交界性</p>	<p>单胚层畸胎瘤和起源于皮样囊肿的体细胞型肿瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> 卵巢甲状腺肿，良性 卵巢甲状腺肿，恶性 类癌 甲状腺腺瘤类癌 黏液性类癌 神经外胚层肿瘤 皮脂腺肿瘤 皮脂腺瘤 皮脂腺癌 其他罕见的单胚层畸胎瘤 癌 鳞状细胞癌 其他 	<p>良性 恶性 恶性 交界性 恶性</p> <p>交界性 恶性</p> <p>恶性</p>	<p>间皮肿瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> 腺瘤样瘤 间皮瘤 	<p>良性 恶性</p>
<p>混合性性索-间质肿瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> 支持-间质细胞肿瘤 分化好 中分化 -伴有异源性成分 分化差 -伴有异源性成分 网状型 -伴有异源性成分 性索-间质肿瘤，NOS 	<p>良性 交界性 交界性 恶性 恶性 交界性 交界性 交界性</p>	<p>生殖细胞-性索-间质肿瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> 性腺母细胞瘤，包括伴恶性生殖细胞肿瘤的性腺母细胞瘤 混合性生殖细胞-性索-间质肿瘤，未分类 	<p>交界性 交界性</p>	<p>软组织肿瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> 黏液瘤 其他 	<p>良性</p>
				<p>瘤样病变</p> <ul style="list-style-type: none"> 卵泡囊肿 黄体囊肿 孤立性巨大黄素化卵泡囊肿 高反应黄体 妊娠黄体瘤 间质增生 间质卵泡膜细胞增生症 纤维瘤病 重度水肿 Leydig细胞增生 其他 	
				<p>淋巴和髓系肿瘤</p> <ul style="list-style-type: none"> 淋巴瘤 浆细胞瘤 髓系肿瘤 	<p>恶性</p>

¹ 经 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH 许可转载。世界卫生组织女性生殖器官肿瘤分类。国际癌症研究机构，里昂，2014年。

² Borderline = 非特指性、交界性或行为不确定性。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



分期

表1

美国癌症联合委员会 (AJCC)

卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的TNM和FIGO分期系统（第8版，2017年）

原发肿瘤 (T)

TNM	FIGO		TNM	FIGO	
TX		原发肿瘤无法评估	T2	II	肿瘤累及一侧或两侧卵巢或输卵管，盆腔扩散但限于骨盆边缘以下或原发性腹膜癌
T0		无原发肿瘤证据	T2a	IIA	扩散和/或种植到子宫和/或输卵管和/或卵巢
T1	I	肿瘤局限于卵巢（一侧或两侧）或输卵管	T2b	IIB	扩散和/或种植到盆腔其他组织
T1a	IA	肿瘤局限于一侧卵巢（包膜完整）或输卵管，卵巢或输卵管表面无肿瘤；腹水或腹腔冲洗液中无恶性细胞	T3	III	肿瘤累及一侧或两侧卵巢或输卵管，或原发性腹膜癌，经显微镜证实有盆腔外腹膜转移和/或腹膜后（盆腔和/或主动脉旁）淋巴结转移
T1b	IB	肿瘤局限于双侧卵巢（包膜完整）或输卵管；卵巢或输卵管表面无肿瘤；腹水或腹腔冲洗液中无恶性细胞	T3a	IIIA2	显微镜下盆腔外（骨盆边缘以上）腹膜受累伴或不伴腹膜后淋巴结阳性
T1c	IC	肿瘤局限于一侧或两侧卵巢或输卵管，有以下任一情况：	T3b	IIIB	肉眼可见盆腔外腹膜转移，最大径2cm或以下，伴或不伴腹膜后淋巴结转移
T1c1	IC1	术中包膜破裂溢出	T3c	IIIC	肉眼可见盆腔外腹膜转移，最大径超过2cm，伴或不伴腹膜后淋巴结转移（包括肿瘤扩展到肝和脾的包膜，但没有器官实质受累）
T1c2	IC2	术前包膜破裂或卵巢/输卵管表面有肿瘤			
T1c3	IC3	腹水或腹腔冲洗液中有恶性细胞			

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医师学会许可使用。此信息的原始来源是 Springer International Publishing 出版的 AJCC Cancer Staging Manual，第八版（2017年）。

继续

ST-1

**分期****表1 (续)**

美国癌症联合委员会 (AJCC)

卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的TNM和FIGO分期系统 (第8版, 2017年)

区域淋巴结 (N)**TNM** **FIGO**

NX		区域淋巴结无法评估
N0		无区域淋巴结转移
N0(i+)		区域淋巴结中孤立的肿瘤细胞不大于0.2mm
N1	IIIA1	仅腹膜后淋巴结阳性 (经组织学证实)
N1a	IIIA1i	最大径在10mm (包括10mm) 之内的转移
N1b	IIIA1ii	最大径超过10mm的转移

远处转移 (M)**TNM** **FIGO**

M0		无远处转移
M1	IV	远处转移, 包括胸腔积液细胞学阳性; 肝或脾实质转移; 转移到腹腔外器官 (包括腹股沟淋巴结和腹腔外淋巴结); 和肠道的透壁受累
M1a	IVA	胸腔积液细胞学阳性
M1b	IVB	肝或脾实质转移; 转移到腹腔外器官 (包括腹股沟淋巴结和腹腔外淋巴结); 肠道透壁受累

**分期****表2. AJCC 预后组****卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的TNM和FIGO分期系统（第8版，2017年）**

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

经伊利诺伊州芝加哥市美国外科医师学会许可使用。此信息的原始来源是 Springer International Publishing 出版的 AJCC Cancer Staging Manual，第八版（2017 年）。



缩写

ACLS	高级心血管生命支持	MSI	微卫星不稳定
AUC	曲线下面积	MSI-H	微卫星不稳定性高
BSO	双侧输卵管卵巢切除术	PARPi	PARP抑制剂
CBC	全血细胞计数	PET	正电子发射断层扫描
CEA	癌胚抗原	PR	部分缓解
CR	完全缓解	REI	生殖内分泌学与不孕症
dMMR	错配修复缺陷	RRSO	风险降低的输卵管卵巢切除术
FNA	细针穿刺	RT	放疗
GI	胃肠道	SEE-FIM	切片并详细检查输卵管伞端
HCT	造血干细胞移植	STIC	浆液性输卵管上皮内癌
HIPEC	腹腔热灌注化疗	TMB	肿瘤突变负荷
HR	同源重组	TMB-H	高肿瘤突变负荷
HRD	同源重组缺陷	USO	单侧输卵管卵巢切除术
IDS	间歇性减瘤术		
IM	肌肉注射		
IP	腹膜内		
LCOC	少见卵巢癌		
LDH	乳酸脱氢酶		
LFT	肝功能检查		
LMP	低度恶性潜能		
MMMT	卵巢恶性苗勒管混合瘤		
MMR	错配修复		

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。

**NCCN证据和共识分类**

- | | |
|------------|----------------------------|
| 1类 | 根据高级别证据，NCCN一致认为措施适当。 |
| 2A类 | 根据较低级别的证据，NCCN一致认为措施适当。 |
| 2B类 | 根据较低级别的证据，NCCN认为措施适当。 |
| 3类 | 根据任何级别的证据，NCCN对措施适当存在重大分歧。 |

除非另有说明，否则所有推荐均为2A类。

NCCN共识分类

- | | |
|-----------------|------------------------------------|
| 首选方案 | 良好的疗效、安全性和证据的措施；时机适当，可以负担。 |
| 其它推荐方案 | 疗效有限、毒性更大或不太成熟数据的措施；或同等结果可负担性显著降低。 |
| 特定情况推荐方案 | 可用于特定患者人群的措施。 |

认为所有推荐都是适合的。

注：除非另有说明，所有推荐均为2A类。

临床试验：NCCN认为对癌症患者最好的处理方式是参与临床试验。尤其鼓励癌症患者参加临床试验。



讨论

目录

该讨论对应于NCCN卵巢癌指南。以下页面于2022年7月25日更新：MS-2、MS-17、MS-35、MS-36、MS-92、MS-93、MS-94。MS-82之前的其他章节最后更新时间：2021年1月12日。其余文本（后续建议和后续部分）最后更新时间为2017年11月11日。MS-28上的拓扑替康剂量已于2021年8月17日更改。

概述	MS-2	浸润性卵巢上皮癌新辅助化疗后间歇性肿瘤细胞减灭术	MS-57
文献检索标准及指南更新方法	MS-2	系统性辅助治疗的疗效监测	MS-61
危险因素和卵巢癌	MS-3	一线化疗后的治疗选择	MS-62
生殖风险因素	MS-3	药物反应	MS-77
肥胖、吸烟、生活方式和环境风险因素	MS-3	放射治疗	MS-80
家族史和遗传风险因素	MS-3	随访建议	MS-81
高危患者的降低风险手术	MS-4	对持续升高的CA-125水平的管理	MS-81
浆液性输卵管上皮内癌（SITC）	MS-4	疾病复发	MS-82
筛查	MS-4	复发后治疗选择	MS-83
卵巢癌的症状	MS-4	少见卵巢癌	MS-87
用超声和/或血清CA-125进行筛查	MS-5	推荐检查	MS-87
使用其他生物标志物测试进行筛查	MS-7	外科手术	MS-88
降低风险的输卵管卵巢切除术（RRSO）流程	MS-7	透明细胞癌	MS-88
推荐的检查	MS-9	黏液癌	MS-89
出现临床症状/体征的患者	MS-9	低级别浆液性癌	MS-91
对既往手术确诊的患者进行检查	MS-13	子宫内膜样上皮癌	MS-93
诊断、病理和分期	MS-14	恶性生殖细胞肿瘤	MS-95
组织学亚型	MS-15	恶性性索间质肿瘤	MS-95
分期	MS-16	癌肉瘤（恶性混合苗勒氏肿瘤）	MS-96
分子检测	MS-17	交界性上皮肿瘤（低度恶性潜能肿瘤）	MS-97
初始治疗	MS-18	总结	MS-99
初始手术	MS-18	推荐阅读	MS-101
既往手术诊断患者的初始治疗	MS-23	参考文献	MS-103
初始手术后的管理	MS-24		
新辅助化疗	MS-46		



概述

卵巢肿瘤包括多种组织病理学类型，卵巢上皮癌占恶性卵巢肿瘤的大多数（约90%）。¹⁻⁴ 卵巢上皮癌是美国妇科肿瘤死亡的主要原因，也是美国女性肿瘤死亡的第五大常见原因。⁵ 估计2022年美国将有 19,880例新诊断的卵巢上皮癌，12,810例死亡患者。⁵ 卵巢癌五年生存率约为49%，⁵ 尽管某些患有早期疾病和罕见亚型的特定患者的生存期更长。⁵⁻⁸ 约半数的患者存在远处转移，然而，某些不常见的亚型，如透明细胞癌和子宫内膜样癌症，更有可能在早期被诊断。^{5-7,9}

该NCCN卵巢癌临床实践指南讨论起源于卵巢、输卵管或腹膜的肿瘤，也包含了对浆液性癌、子宫内膜样癌、癌肉瘤（卵巢恶性混合苗勒氏肿瘤[MMMTs]）、透明细胞癌、黏液性和交界性上皮肿瘤（也称为低度恶性潜能[LMP]肿瘤）等上皮卵巢癌亚型的建议。输卵管癌和原发性腹膜癌的治疗方式与卵巢癌相似。大多数建议根据最常见亚型（高级别浆液性和2/3级内膜样癌）患者的数据。NCCN指南还囊括了针对少见卵巢癌 (LCOC) 患者的建议，即：癌肉瘤、透明细胞癌、黏液癌、低级别浆液性、1级内膜样、交界性上皮、恶性性索-间质和恶性生殖细胞肿瘤。

根据定义，NCCN指南不能包含所有可能的临床类型，也不能取代有经验的临床判断或个体化治疗。在制定这些指南的过程中，小组成员讨论了原则之外的例外情况。使用5%原则（省略占有所有病例不到5%的临床情况），将不常见的临床事件或情况从指南中排除。



文献检索标准和指南更新方法

在更新本版NCCN卵巢癌指南之前，使用以下搜索词对PubMed数据库进行了电子搜索，以获取自上次指南更新以来发表的卵巢癌关键文献：卵巢或输卵管或(原发性和腹膜)或卵巢或(性索-间质)或苗勒氏和(上皮性癌或癌或恶性肿瘤或恶性肿瘤或病变或肿瘤。选择PubMed数据库是因为它仍然是医学文献中使用最广泛的资源和同行评审的生物医学文献索引。¹⁰ 通过选择以英文发表的临床研究，缩小了搜索结果的范围。下列文章也被排除在外：1)涉及尚未获得FDA批准的研究药物；2)与疾病部位无关；3)临床试验方案；或4)不是系统评价的综述。通过选择报告临床数据、荟萃分析和临床研究系统评价的出版物，以及其它组织制定的治疗指南，进一步缩小了搜索结果的范围。

肿瘤学家和小组主席审查了PubMed搜索结果的潜在相关性，并将选定文章的列表发送给小组，供他们在小组会议上进行审查和讨论。该小组还审查和讨论了机构审查评论中引用的或随提交请求提供的已发表材料。来自关键PubMed文章的数据，以及来自被认为与这些指南相关并由小组讨论的其他来源的文章，已包含在此版本的讨论部分中（例如，印刷前的电子出版物、会议摘要）。缺乏高级别证据的建议是根据小组对低级别证据和专家意见的审查。有关NCCN指南制定和更新的完整详细信息，请访问www.NCCN.org。

卵巢癌的危险因素

生殖风险因素

流行病学研究已经确定了卵巢癌病因学中的风险因素。^{4,11,12} 30%至60%的肿瘤风险降低与1次或多次怀孕/分娩、使用口服避孕药和/或母乳喂养相关。^{11,13-26}相反，未生育会增加患卵巢癌的风险。数据表明，绝经后激素治疗和盆腔炎症性疾病可能会增加患卵巢癌的风险，^{11,30-40}尽管研究结果各不相同。⁴¹⁻⁴⁴用于体外受精的卵巢刺激可能增加患卵巢交界性上皮肿瘤（也称为LMP肿瘤）的风险。^{32,42-46}

肥胖、吸烟、生活方式和环境风险因素

评估肥胖作为卵巢癌风险因素的研究得出了不一致的结果，⁵⁷这可能是由于肥胖与其它卵巢癌风险因素（例如，产次、口服避孕药的使用、更年期）存在相关性。^{23,48,49}与肥胖相关的风险可能因卵巢癌亚型而异，并取决于体重增加的时间和原因。^{39,48-50}吸烟与黏液癌风险增加有关，但与透明细胞癌风险降低相关。^{11,51-55}也环境因素进行了研究，例如滑石粉，⁵⁶⁻⁶⁶但到目前为止，仍未最终确定与卵巢癌发生的相关性。

家族史和遗传风险因素

家族史（主要是有两个或多个一级亲属患有卵巢癌的患者）卵巢癌风险增加有关，尤其早发性疾病，包括与BRCA1和BRCA2基因型的连锁（遗传性乳腺癌和卵巢癌[HBOC]综合征）或受Lynch综合征（遗传性非息肉病性结直肠癌[HNPCC]综合征）影响的家庭。^{11,67-88}



除了BRCA1/2突变和与Lynch综合征相关的基因（例如，MLH1、MSH2、MSH6、PMS2）外，^{74,86,87,89-92} 其它多种基因的胚系突变也与卵巢癌风险增加有关（如ATM、BRIP1、NBN、PALB2、STK11、RAD51C、RAD51D）。^{73,74,89,92-105} BRCA1/2突变仅占有卵巢癌女性约15%（范围：7%–21%）。^{73,89,95,106-114} 检测大量基因的研究发现，3%至8%的卵巢癌患者携带除BRCA1和BRCA2以外的卵巢癌易感基因。^{73,74,95,108,112,113}

高危患者降低风险的手术

高危女性（具有BRCA1或BRCA2突变）通过双侧输卵管卵巢切除术 (BSO) 降低乳腺、卵巢、输卵管和原发性腹膜癌的风险相关。¹¹⁵⁻¹¹⁹ 前瞻性研究表明，在BRCA1或BRCA2突变的高危患者中，接受风险降低的输卵管卵巢切除术 (RRSO) 时发现，多达5%的患者携带隐匿性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌，^{118,120-125} 使她们能够在更早和可能更容易治疗的阶段得到诊断。然而，在这些具有卵巢癌高危风险的女性中，降低风险的BSO后仍存在患原发性腹膜癌的残余风险。^{118,121,123,126,127,128} 下文在降低风险的输卵管卵巢切除术 (RRSO) 原则中描述了其它注意事项和推荐的降低风险手术术式。

浆液性输卵管上皮内癌 (STIC)

现在普遍认为输卵管是许多浆液性卵巢癌和原发性腹膜癌的起源，输卵管浆液性上皮内癌（也称为浆液性输卵管上皮内癌[STIC]）是大多数高级别浆液性卵巢癌或腹膜癌的前驱病变。^{1,127,129-139}

建议转诊至妇科肿瘤专科/综合的肿瘤中心治疗隐匿性STIC。目前，管理选择包括：1) 当未发现浸润性癌的证据时，观察即可，可监测或不监测CA-125；2) 如果发现浸润性癌，则根据NCCN指南进行分期手术和观察或化疗。对于事先没有接受过遗传咨询和/或检测的女性，发现STIC应推荐进行遗传学评估。尽管如此，尚不清楚分期手术和/或辅助化疗是否对STIC女性有益。一项由美国国家癌症研究所 (NCI) 赞助的正在进行的临床试验 (NCT04251052) 将前瞻性地跟踪STIC病变的发生率，及携带BRCA1致病性突变并进行RRSO或降低风险的输卵管切除术并可能延迟卵巢切除术女性的预后。¹⁴⁰

筛查

卵巢癌的症状

由于卵巢的位置和大多数上皮癌的生物特性，在更早、更可治愈的阶段诊断卵巢癌一直很困难。对新诊断的卵巢癌患者的评估促进形成了关于卵巢癌症状的共识指南，^{139,141-143} 这可能有助于更早地识别出早期卵巢癌患者。^{144,145} 卵巢癌可能的症状包括：腹胀、盆腔或腹部疼痛、进食困难或饱腹感，以及泌尿系统症状（尿急或尿频），特别是如果这些症状是新发和频繁的（>12天/月），¹⁴⁴并且不能归因于任何已知的（先前确定的）恶性肿瘤或原因。在评估具有这些症状的女性时，需注意卵巢病理性改变存在导致这些症状的可能性。^{146,147} 这些症状并无敏感性或特异性，尤其是在早期卵巢癌患者中。^{145,148-154}



用超声和/或血清CA-125进行筛查

文献不支持对（无症状）一般人群进行卵巢癌常规筛查，^{155,156}并且目前任何专业协会都不推荐常规筛查。

^{146,147,155,157-164} 几项大型前瞻性随机试验评估了在具有完整卵巢的绝经后妇女的一般人群中，血清CA-125筛查卵巢癌和/或超声（US）对比“常规体检”或不筛查的结果（表1）。对这些随机研究数据的初步分析结果和多因素分析表明，筛查可能会增加早期阶段诊断疾病的可能性，¹⁶⁵⁻¹⁶⁷并可能略微延长此类卵巢癌患者的生存期。^{156,166,168}然而，筛查并没有改善卵巢癌的总体肿瘤相关死亡率。^{156,165,167,168}美国预防服务工作组对这些随机试验的评估得出结论，在45岁或以上的平均风险女性中，仅通过每年经阴道超声（TVUS）或CA-125单独筛查或两者兼有的筛查并未改善卵巢癌相关死亡率。¹⁵⁹这些随机前瞻性试验和单臂前瞻性试验的结果表明，血清CA-125和/或US的筛查方法阳性预测值较低（<50%）。¹⁶⁹⁻¹⁷²

筛查的危害包括：高达44%的患者出现假阳性（在多轮筛查过程中），这可能会造成不必要的压力，并导致高达3.2%的不必要手术，以及高达15%的假阳性手术并发症。^{155,159,165,173-175}大量分析旨在确定提高基于US和CA-125的筛查对处于平均风险的绝经后妇女效用的方法。^{166,172,176-188}一些研究发现，与单一CA-125血清浓度阈值相比，使用卵巢癌风险模型（ROCA）来确定基于CA-125的阈值可能能够更早地发现卵巢癌并提高基于CA-125筛查的敏感性。^{166,176,178}在UKCTOCS试验中，ROCA被前瞻性地用于多模式筛查组，作为进一步检测的标准（3个月时的CA-125和/或TVUS），但卵巢癌相关死亡率与未筛查人群没有显著差异。¹⁶⁵来自大型人群的研究数据表明，与肿瘤无关的各种其它条件可能会影响CA-125水平，¹⁸⁹这可以解释前瞻性试验中观察到的CA-125筛查阳性预测值不佳的原因。



表 1. 评估卵巢癌筛查能力的前瞻性随机试验

试验, 初始报告	患者	队列	中位随访时间
英国卵巢癌筛查合作试验 (UKCTOCS) NCT00058032 Jacobs 等人, 2016 ¹⁶⁵	<ul style="list-style-type: none"> • 年龄: 50-74 岁 • 既往无双侧卵巢切除术 • 个人肿瘤史: 无卵巢癌病史, 无活动性非卵巢恶性肿瘤 • 乳腺癌或卵巢癌家族史: 6.4%乳腺癌, 1.6%; 排除家族性乳腺癌或卵巢癌的风险增高者 	<ul style="list-style-type: none"> • 每年CA-125筛查, TVUS 作为二线检查 (n=50,640) • 每年TVUS筛查 (n=50,359) • 无筛查 (n=101,359) 	11.1年
前列腺癌、肺癌、结肠直肠癌和卵巢癌 (PLCO) 筛查试验 NCT00002540 Pinsky 等人, 2016 ¹⁵⁶	<ul style="list-style-type: none"> • 年龄: 55-74 岁 • 既往无双侧卵巢切除术 • 个人肿瘤史: 既往无肺癌、结肠直肠癌或卵巢癌; 3.6% 曾患过乳腺癌; 目前没有正在治疗 (非黑色素瘤皮肤癌除外) • 乳腺癌或卵巢癌家族史: ~17% 	<ul style="list-style-type: none"> • 筛查: 每年行TVUS 和 CA125; 双合诊检查 (n=39,105) • 常规体检 (n=39,111) 	14.7年
加州大学试点试验 Jacobs 等人, 1999 ¹⁶⁸	<ul style="list-style-type: none"> • 年龄: ≥45 岁 • 既往无双侧卵巢切除术 • 个人肿瘤史: 无卵巢癌病史, 无活动性恶性肿瘤 • 家族肿瘤史: NR 	<ul style="list-style-type: none"> • 筛查: 每年提供 3 次 CA-125, TVUS作为二线检查 (n=10,977) • 无筛查 (n=10,958) 	6.8年

CA-125, 肿瘤抗原125; NR, 未报告; TVUS, 经阴道超声; US, 超声波。

对于具有高风险因素 (例如, BRCA 突变、乳腺癌或卵巢癌家族史) 的女性, RRSO 通常优于筛查, 因为它降低了患乳腺癌、卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的可能性。¹¹⁵⁻¹¹⁹ 对于那些选择推迟或拒绝RRSO的人, 一些医生使用CA-125和阴道内超声来监测。^{120,157,158,162} 然而, 这种方法缺乏强有力的支持性证据, 因为几项针对高危患者的大型前瞻性研究表明, 这些方法的阳性预测值较低, 并且不能改善卵巢癌相关死亡率。¹⁹⁰⁻¹⁹⁴ 然而, 对高危患者的前

瞻性研究表明, 使用CA-125和TVUS进行筛查可能会提高早期诊断的可能性,^{190,191,193} 并可能提高卵巢癌患者的生存率。¹⁹² 与中危患者一样, 对来自高危患者的数据分析表明, 使用ROCA而不是单一浓度阈值来解释CA-125可以提高筛查灵敏度和早期发现卵巢癌的可能性。¹⁹⁰ 在 高危患者中合适的CA125临界值可能取决于患者的月经状态。¹⁹⁵ 对具有遗传危险因素的患者进行卵巢癌筛查的建议可以在 NCCN 遗传/家族高危评估指南: 乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌中找到。(请访问 www.NCCN.org)。



使用其它生物标志物检测进行筛查

除CA-125之外，还有许多生物标志物已被探索作为卵巢癌早期检测的可能筛查工具。^{181,196-209} 大多数的生物标志物均为回顾性的研究数据，且仅在已知卵巢癌患者与健康对照者中比较生物标志物水平。很少有生物标志物经过前瞻性研究以确定它们是否可以检测卵巢癌或预测卵巢癌发生。数据显示，一些标志物（包括CA-125、HE4、间皮素、B7-H4、诱饵受体3 [DcR3] 和 spondin-2）的上升不足以用于检测早期卵巢癌。^{182,210,211}

包含多种生物标志物检测和预测模型（根据各种因素，如症状、影像结果、生物标志物和患者特征）已被开发，用于评估附件肿物是恶性肿瘤可能性（并且尚未手术）。需要注意的是，这些检查仅用于术前评估，不适合在发现附件肿物之前进行卵巢癌筛查；它们也不能用作独立的诊断试验。例如，OVA1 检测是一种多变量指数测定 (MIA)，它使用术前血清中的五种标志物（包括转甲状腺素蛋白、载脂蛋白 A1、转铁蛋白、 β -2 微球蛋白和 CA-125）评估计划进行手术的附件肿物是恶性肿瘤的可能性，目的是帮助确定哪些患者应转诊至妇科肿瘤专科医生进行评估和手术。²¹²⁻²¹⁶ 妇科肿瘤学会 (SGO) 和 FDA 已经表示，没有任何其它癌症迹象的患者，不应将OVA1 测试用于卵巢癌的筛查及独立的诊断工具。^{146,161,217} 此外，根据生存率提高的数据记录，NCCN 指南小组建议所有疑似卵巢恶性肿瘤的患者（尤其是那些有附件肿物的）应在手术前由有经验的妇科肿瘤专科医生进行评估。^{147,218-221}

有关NCCN为未确诊附件肿物患者推荐的术前检查的讨论，请参阅下面标题为“*推荐检查，出现临床症状/体征的患者*”的部分。

降低风险的输卵管卵巢切除术 (RRSO) 方案

RRSO 方案推荐用于有 HBOC 风险的患者，并在流程图中详细描述（参见流程图中的*手术原则*）。NCCN遗传/家族高危评估指南：乳腺、卵巢和胰腺（请访问 www.NCCN.org）中描述了筛选合适患者的流程。除了降低高危人群患乳腺癌、卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的风险外，¹¹⁵⁻¹¹⁹ RRSO 还可帮助早期诊断妇科癌症。隐匿性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌有时会被 RRSO 发现（占BRCA1/2 突变患者的3.5%—4.6%），^{118,120-125} 在某些患者仅仅是标本病理检查阳性。^{120,222-227} 这强调了我们需要有一套完善的操作流程，包括对卵巢和输卵管进行仔细的病理检查。^{123,128}

该方案推荐采用微创的腹腔镜手术。术式包括对上腹部、肠表面、大网膜、阑尾（如果有）和盆腔器官进行仔细的探查。任何腹膜异常处都应活检。盆腔冲洗液行细胞学检查，采用大约 55cc 生理盐水灌注并立即吸取。双侧输卵管卵巢切除术 (BSO)，需切除2cm的近端卵巢血管或骨盆漏斗韧带，切除输卵管全长直至宫角部，以及包绕卵巢和输卵管的所有腹膜，尤其是输卵管和/或卵巢与盆腔侧壁附着区域下方的腹膜。¹²³



建议对输卵管和卵巢进行最低限度的器械操作，以避免损伤造成细胞脱落。¹²³ 卵巢和输卵管都应置于内袋中，以便从盆腔中取出。输卵管的全面评估很重要，因为前瞻性研究显示BRCA1/2 突变携带者实施RRSO，大约有一半确诊的隐匿性疾病是输卵管肿瘤。^{118,120,122-124} 对于病理评估，对输卵管进行切片并详细检查输卵管伞端(SEE-Fim)，评估确定是否存在肿瘤。^{128,228,229} 卵巢也应仔细切片、处理和评估。¹²⁸ 美国病理学家学会(CAP)制定的规程详细描述了输卵管和卵巢切片的具体流程。²³⁰⁻²³² 如果发现隐匿性癌或 STIC，应将患者转诊给妇科肿瘤医生。

注意，接受 RRSO 的患者是否也应同时切除子宫存在争议。一些因遗传因素或家族史导致卵巢癌发病风险升高的女性发生子宫内膜癌的风险也升高。²³³⁻²³⁷ 多项研究评估了 BRCA 突变与子宫癌之间的关系，有些研究显示 BRCA 突变携带者与普通人群或没有 BRCA 突变的人群相比，发生子宫癌/子宫内膜癌的风险更高；²³⁸⁻²⁴² 而其他一些研究显示没有关联^{243,244} 或 BRCA 突变携带者风险更低；²⁴⁵ 一些研究提示风险升高主要是由于使用了他莫昔芬。^{240,246} 在一些研究中，对 BRCA 突变携带者实施了 RRSO 而未切除子宫，手术时没有疾病证据，而手术之后子宫癌的发病率比普通人群更高。²⁴⁷⁻²⁴⁹ 但在其他的研究中并未发现风险升高。²⁵⁰ 有几项研究发现，BRCA1 突变与子宫内膜癌或子宫癌相关，但 BRCA2 突变与风险增加无关或未进行分析。^{240-242,247-249} 然而，也有研究表明子宫癌与 BRCA1 突变之间没有显著关联。^{243,245} 因此需要对该领域进行进一步研究。

与 Lynch 综合征相关的某些致病变异与子宫内膜癌和卵巢癌的风险增加有关，并且与个体或家族中同时发生这两种癌症有关。^{83,86-88,90,251-255} 众所周知，某些生殖因素，如不孕症、产次和使用避孕药、助孕药物和绝经后激素治疗会增加或降低患卵巢癌和子宫内膜癌的风险。^{15,16,19,30,45,256-258} 一些研究报道，因 BRCA 突变，诊断为乳腺癌或有乳腺癌/卵巢癌家族史的患者接受 RRSO，同时选择子宫切除术，发现了隐匿性子官疾病。各研究报告的发生频率不同。^{120,259-262} 在针对 Lynch 综合征相关突变患者的研究表明，隐匿性子官内膜癌的发现可能与隐匿性卵巢/输卵管癌一样频繁，并且预防性子官切除术可能会显著降低子宫内膜癌的发生率。^{263,264} 一项针对绝经前原发性乳腺癌女性的大型人群研究表明，预防性 BSO 加子宫切除术降低了新发原发性乳腺癌的风险并改善了与乳腺癌相关的死亡率；单独的两种手术都没有显著改变这些风险，而且在绝经后乳腺癌患者中未观察到这种效果。²⁶⁵ 见 NCCN 遗传/家族高危评估指南：乳腺、卵巢和胰腺（请访问 www.NCCN.org），该指南对可能获益于 RRSO 时切除子宫的患者的选择有进一步讨论。

单独输卵管切除术的预防作用尚未得到证实。²⁶⁶⁻²⁷⁶ 如果要做单独输卵管切除术，应完整切除从伞部到其连接子宫的部分；对输卵管的处理也应按照上述 BSO 的操作流程进行仔细检查和评估。^{123, 128}



对降低风险的输卵管切除术的顾虑是女性仍有患卵巢癌的风险。此外，在绝经前妇女中，卵巢切除术可降低患乳腺癌的风险，但效果不确定。²⁷⁷ 有关癌症残留风险的进一步讨论，请参阅 NCCN 遗传/家族高危评估指南：乳腺癌、卵巢癌和胰腺癌（请访问 www.NCCN.org）。

手术的风险包括对肠道、膀胱、输尿管和血管的损伤。^{122,261,278-280} 对于绝经前和在 RRSO 时绝经的患者，更年期症状可能出现、重新出现或加剧。²⁸¹⁻²⁸⁷ RRSO 也可能对性功能和生活质量 (QOL) 产生长期影响。

^{281,282,285,286,288-297} 尽管目前有限的证据表明激素替代疗法 (HRT) 不会增加 RRSO 的 BRCA 突变携带者患乳腺癌的风险，^{288,298-303} 但 HRT 是否能改善该人群的症状仍存在争议。^{281-285,293,294,296,300-302} 绝经前妇女实施 RRSO 会增加心血管疾病（例如冠心病、心律失常、高脂血症）、慢性阻塞性肺疾病、关节炎、哮喘、骨质疏松症和心理健康状况（认知功能障碍、抑郁、焦虑）的风险。^{284,304-310}

推荐的检查

卵巢癌发病可能以几种不同的发病形式。一些出现临床症状和/或体征，影像学显示盆腔肿块和转移征象；另一些卵巢癌是在手术或其它治疗中偶然发现。针对这些情况的推荐如下检查。

出现临床症状/体征的患者

需要进一步检查以除外卵巢癌的临床症状，包括：腹部/盆腔检查中发现可疑/可触及的盆腔肿块、腹水、腹部紧张和/或症状（即腹胀、盆腔/腹痛、少量进食的饱腹感和泌尿系统症状，例如尿急或尿频）。¹⁴⁴ 体征包括：腹胀/腹水和腹部/盆腔检查发现的肿块。进一步检查应包括影像学、实验室检查、营养状况评估、胃肠道评估（如果有指征）和家族史。下面分别详述检查之后的处理措施。

影像

有卵巢癌临床症状或体征的患者主要检查应包括：腹部/盆腔超声和/或腹部/盆腔 CT/MRI 扫描。超声通常用于初始评估，已证明超声可以鉴别大多数附件肿块的良或恶性质。³¹¹⁻³¹³ 当超声不确定时，其它影像学检查可能有所帮助（即原发器官和转移范围尚不清楚），提高转移评估、分期和术前计划的准确性。^{311,313,314} 如果超声不可靠或结果不确定，腹部/盆腔 MRI 可用于诊断附件肿块性质。^{311-313,315-319} FDG-PET/CT 扫描也可能对不确定病变有用。³²⁰⁻³²² NCCN 专家组建议行 PET/CT 或 MRI 对不确定病变可能为治疗提供帮助。

评估各种影像成像结果，用于术前鉴别良恶性附件肿物，目的是确定哪些患者应该进行手术和/或转诊至妇科肿瘤专科进一步评估和手术。



已经开始多种根据超声预测恶性肿瘤的探讨，并开展了比较术前后超声结果与手术最终诊断的前瞻性研究。³²³⁻³²⁷其中最成熟的是国际卵巢肿瘤分析 (IOTA) 的简单模型，根据超声的五个特征；^{188,328-337}和 IOTA 逻辑回归模型 (LR2)，该模型将五个超声变量与年龄相结合。^{186,338-341}比较术前 MRI 前瞻性试验中，探索了多种根据 MRI 的方法鉴别良恶性肿瘤和与最终术后结果的比较，尽管这些方法不如超声技术成熟。例如：质子磁共振波谱、³⁴²弥散加权成像 (DWI)、³⁴³⁻³⁴⁵表观弥散系数 (ADC) 图、³⁴⁶3.0 特斯拉 (3T) MRI、³⁴⁷和动态对比增强 (DCE) MRI。³⁴⁸虽然 US 和 MRI 是术前影像学检查的推荐选项，但是，NCCN 指南未提及用于每种方法的确切选项，并且不认可任何特定的术前分类模型。

对于腹盆腔转移灶的术前分期、可切除性及手术评估，腹部/盆腔 CT 或 MRI 通常比超声更实用。^{314,315,318,349-351}虽然一些医生更倾向于CT检查，但MRI在评估肿瘤分期和腹腔肿瘤大小方面更准确，并且在CT结果不确定时更有帮助。³¹⁷如果CT评估晚期状态结果不确定时，FDG-PET/CT也可能有用，并且证明检测转移灶时比CT具有更高的准确性。^{314,321,352-355}

虽然没有直接证据表明胸部X射线或胸部CT是必要的，但专家组成员认为，如果有临床指征，它应该成为术前分期综合评估的一部分。胸部CT可以检测胸膜、肺转移及胸腔积液，有助于制定治疗计划。³¹⁴除非有禁忌症，都应该进行加强CT/MRI成像。

实验室检查和生物标志物检测

有卵巢癌临床症状/体征的患者进行适合的实验室检查，包括：血常规、包括肝功能的生化检测。

术前应用特异的生物标志物和其它多种生物标志物，区分未确诊的附件/盆腔肿块的良恶性。一些前瞻性试验比较了术前血清标志物水平与术后最终诊断，生物标志物包括血清 HE4 和 CA-125，单独或联合使用卵巢恶性肿瘤风险模型 [ROMA]；^{185,187,356-371}MIA (品牌名称 OVA1) 是根据五种标志物的血清水平的模型：转甲状腺素蛋白、载脂蛋白 A1、转铁蛋白、 β -2 微球蛋白和 CA-125；^{154,212-216,372}以及第二代 MIA (MIA2G, 品牌名称 OVERA) CA-125、转铁蛋白、载脂蛋白 A1、促卵泡激素 [FSH] 和 HE4。^{184,373}FDA 已批准 ROMA、OVA1 或 OVERA 已用于评估伴有附件肿瘤女性患卵巢癌的风险，包括预期手术及尚未在肿瘤科就诊的患者。^{217,374,375}尽管美国妇产科医师大会 (ACOG) 认为 ROMA 和 OVA1 有助于决定患者是否转诊妇科肿瘤专科，³⁷⁶但其它专业组织尚未达成共识。^{161,312,377}不是所有研究都能发现生物标志物联合检测与其它方法 (如影像、单一生物标志物测试、症状指数/临床评估) 相比可以改善恶性肿瘤的预测指标 (即敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值)。^{185,215,357,378-380}目前，NCCN 专家组不推荐这些生物标志物检测确定未确诊的附件/盆腔肿块。



尽管如此，NCCN 指南将 CA-125 检测作为术前检查的一个可选内容，如有临床指征可进行检测。该建议是根据一些数据的显示，血清 CA-125 水平与疾病程度相关，并且可能具有预后价值，因此可能有助于制定治疗计划。³⁸¹⁻³⁸⁵ 血清 CA-125 水平往往与疾病的临床过程相关，特别是治疗前 CA-125 水平升高的患者，因此 CA-125 可用于监测疗效和复发。^{4,382,384-396}

一些证据表明，HE4 在治疗应答期间降低，可能是卵巢癌有效的预后标志物，相对单独使用 CA-125，HE4 可能有助于早期发现复发。³⁹⁷⁻⁴²⁴ NCCN 专家组认为可以对 CA-125 正常的卵巢癌检测 HE4，是监测一个实用指标。然而，由于研究结果不同，⁴²⁵⁻⁴²⁷ NCCN 指南目前不推荐常规 HE4 作为术前检查的一部分。

除了 CA-125，NCCN 指南还提到，如果有临床指征，其它肿瘤标志物可用作术前检查的一部分：抑制素、甲胎蛋白 [AFP]、 β -人绒毛膜促性腺激素 [β -hCG]、乳酸脱氢酶 [LDH]、癌胚抗原 [CEA] 和 CA19-9。这些标志物会在某些 LCOC 患者的血清中升高，并且与其中的一些病程相关。在手术前检测这些标志物有助于评估 LCOC（见少见见卵巢癌），用于治疗后监测，特别是血清 CA-125 正常的患者，和/或一些 CA-125 水平不太敏感的肿瘤类型。³⁹⁵

例如，AFP、 β -hCG 和 LDH 是恶性生殖细胞肿瘤的标志物，有助于术中诊断、术前计划和治疗后复发监测。^{376,395,428-436} AFP 可以由内胚窦（卵黄囊）肿瘤、胚胎癌、多胚瘤和未成熟畸胎瘤产生；绒毛膜癌、胚胎癌、多胚瘤以及一些无性细胞瘤可能产生较低水平的 β -hCG；^{428,4291} 一些针对年轻卵巢肿瘤物的研究发现，高水平的 AFP 和 β -hCG 水平升高与与较高肿瘤的恶性程度可能相关，^{436,437} 或与特定亚型有关，^{431,438,439} 提示这些标记物可能有助于术中诊断，以确定是否可以选择保留生育能力的术式。高血清 AFP 水平和治疗后血清 AFP 水平下降缓慢似乎与生殖细胞肿瘤预后较差相关。^{432,438-443} 高血清 β -hCG 也可能与较差的预后相关。^{432,444} 一些卵巢生殖细胞肿瘤，高水平血清 LDH 与更广泛的肿瘤转移和较差的预后相关。^{443,445-447} 如果治疗前生殖细胞肿瘤或性索间质瘤标志物水平升高，并且治疗后水平下降，那么这些标记物可用于复发随访。⁴⁴⁸ AFP 和 hCG 通常用于监测生殖细胞肿瘤 (GCT) 的复发，临床试验采用这些指标监测复发。⁴⁴⁸⁻⁴⁵¹

卵巢的性索-间质瘤，特别是颗粒细胞瘤，可以产生抑制素，肿瘤组织和血清中的抑制素表达水平可以作为诊断性标志物。^{395,452-461} 一些研究表明，抑制素 A 和 B 的血清水平，特别是抑制素 B，与颗粒细胞瘤疾病程度相关，治疗期间降低，复发前再次升高，因此建议监测血清抑制素进行长期随访。⁴⁶²⁻⁴⁶⁷ 然而，另一些卵巢间质瘤抑制素水平并未升高，因此该标志物无法监测疗效。⁴⁶⁸



血清 CEA 升高是胃肠 (GI) 原发性肿瘤相关的标志物,但也可能发生在卵巢恶性肿瘤中,尤其是黏液性肿瘤。^{4,469-477} 由于与 GI 癌症相关,有些主张对CEA高水平的患者进行进一步的 GI 影像学检查。^{142,469} 当血清 CA-125 与 CEA 的比值 > 25 时,可以鉴别卵巢癌与结直肠癌,^{478,479} 特别是预确认卵巢癌诊断拟行新辅助化疗的患者 (不能组织学活检)。^{469,480} CA-125与CEA比值已纳入新辅助化疗临床试验的入选标准。⁴⁸¹⁻⁴⁸³ 患者,有人提出以CEA检测用于监测黏液性卵巢癌的复发。^{146,476,484} 与其它卵巢癌类型相比,CA19-9在更多的黏液性肿瘤中升高。^{477,485-492} 一些研究结果表明,血清 CA19-9 可能有助于监测复发,尤其是黏液性卵巢癌治疗前 CA19-9 水平高的患者。^{395,4988,493,494}

营养状况评估和胃肠 (GI) 评估

检查还应包括对患者营养状况的评估,如果有临床指征,还应进行 GI 评估。卵巢癌患者通常会出现腹胀、盆腔或腹部疼痛、进食困难或少量进食后饱腹感,¹⁴⁷ 引起饮食习惯的改变,营养状况不佳。营养状况不佳可以增加手术不满意、术并发症发生和生存率降低的风险,尤其老年患者。⁴⁹⁵⁻⁵⁰¹ 有多种方法可以评估营养状况,包括体重、体重指数、人体测量学、血清蛋白质、血清白蛋白、转铁蛋白、淋巴细胞计数、生物电阻抗分析和身体成分测量 (脂肪和肌肉组织、骨骼肌指数)。^{495-498,500,502-516}

两个常用的指标是预后营养指数 (PNI) 和主观总体评估 (SGA)。^{496,504,517-523} 建议将营养状况评估作为治疗前检查的一部分,因为这对于确定患者是否适合进行手术很重要。^{480,524} 那些不宜手术的患者,NACT 可能是比初次减瘤术更好的选择。然而,胃肠道占位的患者营养状况不佳,可能是选择初次切除或减瘤的指征,^{525,526} 特别是其它检查适宜手术的患者。

鉴于 GI 肿瘤和卵巢原发性黏液癌都可导致血清 CEA 升高^{4,469-477} 并且都可以出现附件肿物,因此对于这些患者而言胃肠道评估尤为重要,以确定卵巢转移或原发性黏液癌卵巢癌 (见黏液癌)。⁵²⁷ 胰腺肿物或广泛的腹部占位也应怀疑原发性胃肠道癌。

家族史和基因检测

获取家族史并转诊给遗传咨询师是检查的重要组成部分,因为一些患者可能具有遗传特征,这些特征可能会影响未来的治疗并决定是否应该对家庭成员进行筛查。然而,不应因遗传咨询转诊而延迟初始治疗 (手术和化疗),因为选择初始手术和/或化疗不需要基因检测结果,并且延迟治疗与较差的预后相关。^{528,529} 关于遗传学的建议可以在乳腺、卵巢、胰腺及结肠直肠的NCCN 遗传/家族高危评估指南 (可在 www.NCCN.org 上获得) 中查到相关检测。



尽管胚系和/或体系 BRCA1 和 BRCA2 状态可能为未来的维持治疗选择提供信息，但是，在组织学确认卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌后（例如，初次手术后或活检确认后），才需要进行 BRCA 检测指导治疗。请参阅下面的 *分子检测* 部分。

预测恶性肿瘤，转诊至妇科肿瘤专科医生

许多预测模型结合多种因素，例如症状、影像学结果、生物标志物和患者特征，预测未确诊附件肿物（即临床检查或影像学显示的肿物）的恶性可能。^{316,338,351,371,530} 开发这些模型的目的是通过判断肿物恶性程度，确定哪些患者最有可能从手术中受益，从而减少不必要手术的数量和/或程度，和/或确定转诊给妇科肿瘤专科医生进行进一步检查和手术。许多模型已经在比较术前预测与术后组织学证实的前瞻性试验中进行了测试，包括 IOTA 评估不同的附件肿物 (ADNEX)，通过患者年龄、中心类型（肿瘤转诊与其它）、血清 CA-125 和 6 个 US 变量；^{316,330,531,532} 恶性肿瘤风险指数 (RMI-1 至 4) 使用 US 特征、绝经状态和血清 CA125；^{339,358,359,533-539} 结合症状指数 (SI) 与 CA-125 和 HE4 结果；¹⁵³ 和年龄、CA-125 水平、体检结果、影像学结果和家族史的（早期）ACOG/SGO 转诊指南。^{351,371,540} 几项前瞻性研究对多模型之间，或模型与其它指标间进行比较，以确定哪种可以最准确地预测恶性肿瘤。^{212,214,215,338,357-359,378,379}

目前，NCCN 指南不认可这些方法中的任何一种。由于妇科肿瘤专科医生的初步评估和减瘤术与生存率的提高有关，因此所有疑似卵巢恶性肿瘤（根据临床证据）的患者都应转诊给有经验的妇科肿瘤专科医生进行评估，即初次手术的适应症及方案，以及获取最终诊断的最佳方法。^{147,218-221} 妇科肿瘤专科医生应参与评估患者手适应症和/或新辅助化疗，并以腹腔镜评估确定减瘤手术的可行性。管理隐匿性 STIC 也应咨询妇科肿瘤专科医生。

既往手术确诊患者的检查

手术或组织活检（细胞病理学）诊断卵巢癌后，患者有时转诊至 NCCN 成员机构。新诊断的卵巢癌进行了肿瘤细胞减灭术和全面分期手术（如已符合妇科肿瘤学组 [GOG] 的分期手术标准）。⁵⁴¹ 在某些情况下，转诊发生在不完全手术和/或分期后（例如，子宫和/或附件完整、大网膜未切除、淋巴结清扫不完全、可切除的残余病灶、分期手术未完全记录、在预防切除手术时发现隐匿性浸润癌）。流程图中列出了分期手术的组成部分（参见流程图中的 *手术原则*）。

转诊时未诊断或诊断为盆腔肿物的，检查流程非常相似。在这些情况下，妇科肿瘤专科医生评估初次手术是否满意或是否需要进一步手术非常重要。通过阅读先前的影像学检查及手术记录，确定进一步检查和治疗方案。



需要进一步的影像筛查远处病变并评估之前手术中未切除的残余病灶。影像学包括胸部/腹部/盆腔 CT 或 MRI、PET/CT 和/或 US。除非有禁忌，所有影像都应使用造影剂。先前手术组织的病理学检查对于确认诊断和癌症类型很重要。同时应进行CBC 和 LFT检查。CA-125 或其它肿瘤标志物可用于诊断，或未来随访的基线。请参阅上文相关 [实验室检查和生物标志物检测](#) 部分。如果以前没有做过，则包括询问家族史、遗传风险评估以及胚系和体系检测。基因检测的建议可以在 NCCN 遗传/家族高危评估指南：乳腺、卵巢、胰腺和结直肠（请访问 www.NCCN.org）中查到。如下文 [分子检测](#) 部分所述，胚系和/或体系BRCA1/2 检测可为维持治疗的选择提供信息（在一线铂类化疗）。需要对先前手术的肿瘤组织进行分子分析。无BRCA1/2 突变时，同源重组缺陷状态可能提供有关 PARP 抑制剂维持治疗获益程度的信息（2B类）。

诊断，病理和分期

大多数卵巢癌，包括少见卵巢癌（LCOC），都是通过活检或术前、术中或术后手术标本进行病理诊断。推测可能是早期的卵巢癌患者，应避免使用细针穿刺（FNA）进行诊断，以防止囊肿破裂和恶性细胞溢出到腹腔内；然而，对于不适合初次减瘤术的患者，例如伴有巨块型肿物的患者、老年患者或健康状况不佳的患者，可能需要 FNA。^{545,546}

原发性腹膜癌和输卵管癌的诊断通常在术后（如果卵巢没有主要受累）或术前（如果有活检并且患者已经进行双侧卵巢切除术）。病理结果不明确或在先前诊断出卵巢癌后转诊至 NCCN 成员机构的患者应让 NCCN 成员机构的病理学家对其病理进行复核。

原发性腹膜癌和输卵管癌的治疗方式与卵巢上皮癌相同，因此区分这三个可能的原发部位不如排除常涉及附件的其它肿瘤重要，如子宫癌、宫颈癌、胃肠道（小肠、大肠、胰腺）癌或淋巴瘤；^{544,545} 也需要排除良性（例如，浆液性囊腺瘤）和非卵巢疾病。⁵⁴⁶ 此外，需要排除卵巢转移（参见 [黏液癌](#)）。

CAP 规范是病理报告的有用工具，并已更新以与 AJCC 癌症分期手册第8版保持一致。^{230,547} 基于 CAP 规范（版本 1.1.1.0；2020 年 2 月）²³⁰ 和专家组共识，NCCN 指南建议病理评估应包括以下要素：所有肿瘤部位（例如，卵巢、输卵管、盆腔/腹部腹膜、子宫、子宫颈、大网膜）；所有肿瘤大小；对于卵巢/输卵管肿瘤，表面受累（存在/不存在/无法确定），标本完整性（包膜/浆膜完整/断裂/碎片）；组织学类型和分级；浸润和/或种植（如果已取材/确定）；腹膜/腹水/冲洗液和胸水的细胞学结果；检查的淋巴结数量和位置，以及最大淋巴结转移沉积物的大小；和浆液性输卵管上皮内癌（STIC）、子宫内膜异位症 [特别是与子宫内膜样癌或透明细胞癌连续性] 和输卵管内膜异位症的证据。

NCCN 指南中有完整的WHO组织学分类。¹ WHO 病理学手册也是一个有用的资源。^{1,548}



组织学亚型

卵巢上皮癌有四种主要亚型，包括浆液性、子宫内膜样、黏液性和透明细胞；大多数患者（约 70%）为浆液性癌。^{3, 549-552} 透明细胞、黏液性或低级别（1 级）浆液性肿瘤的分子特征表明，这些肿瘤类型的突变与高级别肿瘤的突变不同。⁵⁵³⁻⁵⁵⁵ 基于这些分子变化卵巢癌可分为 1 型和 2 型。数据表明，浆液性肿瘤可分为低级别（1 级）或高级别（2 级或 3 级）。^{59,556-561}

卵巢交界性上皮肿瘤，也称为 LMP 肿瘤或非典型增生性肿瘤，是原发性上皮病变的另一种类型。多年来，交界性上皮肿瘤的术语发生了变化，最近的 CAP 规范不使用“LMP”。^{230,562} 交界性肿瘤具有提示恶性的细胞学特征，大体上可能与浸润性癌相似，但显微镜评估显示没有明显肿瘤结节浸润的证据，尽管很少情况下有浸润性植入（与交界性上皮病变的诊断一致），可以由病理学家在显微镜下鉴定。典型卵巢上皮癌的特征性病理标志是识别出腹膜种植，即在显微镜下和/或肉眼上浸润腹膜。交界性上皮肿瘤通常是浆液性或黏液性的；但也可能出现其他组织学亚型（参见流程图中的 *WHO 组织学分类*）。^{1,230}

起源于卵巢、输卵管或腹膜的癌肉瘤，也称为苗勒氏管起源的肿瘤或 MMMT，这种亚型是双相的，具有恶性上皮和肉瘤成分。克隆性研究表明，这是一种化生性癌，两种成分均源自上皮前体，而肉瘤成分源自转分化（上皮-间质转化）。⁵⁶³⁻⁵⁷⁰

生殖细胞肿瘤是一种非上皮来源的亚型，包括无性细胞瘤、未成熟畸胎瘤、胚胎性肿瘤和内胚窦（卵黄囊）肿瘤。¹ 恶性性索间质肿瘤是另一种非上皮亚型，非常罕见，包括颗粒细胞肿瘤（最常见）和 Sertoli-Leydig 细胞肿瘤。¹

在某些情况下，可能难以区分肿瘤亚型。例如，高级别子宫内膜样肿瘤可能难以与高级别浆液性肿瘤区分。⁵⁴⁹ 一些子宫内膜样肿瘤看起来类似于透明细胞肿瘤，而另一些可能类似于性索间质肿瘤。⁵⁴⁹ 免疫组织化学 (IHC) 检测特定的标志物可能有助于鉴别诊断。大多数 (80%–90%) 浆液性癌的 WT1 呈阳性，而子宫内膜样癌和透明细胞癌通常呈阴性。^{562,571,572} 子宫内膜样腺癌通常呈细胞角蛋白 7 (CK7)、PAX8、CA-125 和雌激素受体阳性。子宫内膜异位症的存在有时有助于区分亚型，因为透明细胞癌和子宫内膜样肿瘤可能与子宫内膜异位症有关，而其它亚型则不太可能。⁵⁶² 子宫内膜样癌在外观上也与性索间质肿瘤非常相似。⁵⁶² 大多数透明细胞癌表达 Napsin A，这是一种对该亚型具有特异性的标记物。⁵⁷³ 根据组织学很难区分原发性黏液性卵巢癌和 GI 转移癌。⁵⁷⁴⁻⁵⁷⁶ PAX8 免疫染色是原发性肿瘤的典型特征。⁵⁷⁵ 尽管 PAX8 不表达不能排除原发部位是卵巢。SATB2 与结肠起源一致。⁵⁷⁷ 转移性结直肠腺癌通常也表现为 CK20 和 CEA 阳性。

诊断时分期、预后、典型病程和对特定治疗的反应因肿瘤亚型而异。^{6,549,551,552,578,579} 在 NCCN 指南中，大多数建议根据来自最常见亚型（高级别浆液性和 2/3 级子宫内膜样）患者的数据。



NCCN 指南还包括专门针对少见卵巢癌 (LCOC) 患者的建议，包括以下肿瘤类型：癌肉瘤、透明细胞癌、黏液癌、低级别浆液性、1 级子宫内膜样、交界性上皮、恶性性索-间质和恶性生殖细胞肿瘤。

美国病理学学会 (CAP) 提供了一份病理学和癌症分期规范，用于卵巢、输卵管或腹膜原发性肿瘤患者的标本检查，包含了 AJCC 分期手册第 8 版和 FIGO 分期中的 pTNM 要求。²³⁰

分期

NCCN 卵巢癌指南反映了疾病分期和分级对预后和治疗建议的重要性。使用 FIGO（国际妇产科联合会）分期系统将卵巢癌主要分类为 I 至 IV 期，该系统已获得 AJCC 批准并纳入 2016 年底出版的 AJCC 癌症分期手册第 8 版分期系统并对 2018 年 1 月 1 日及之后记录的所有癌症病例有效（参见流程图的分期部分）。^{547,557} 超过一半的患者存在远处转移，尽管某些 LCOC 更有可能在早期阶段确诊。^{7,9,580} 浆液性卵巢癌目前通常被称为低级别（大多数 1 级浆液性肿瘤）或高级别（大多数 2 或 3 级浆液性肿瘤）。^{230,549,556,557,559,560} 病理学家可能使用组织学级别 1、2 或 3 来诊断子宫内膜样癌、黏液癌，并对 IC 肿瘤进行分期。²³⁰ 原发性腹膜腺癌、输卵管癌和 LCOC 也使用 FIGO/AJCC（第 8 版）卵巢癌分期系统进行分期。^{547,556,557} 除了 I 期、1 级肿瘤的女性（广泛腹部切除术存活率大于 95%）外，所有其它分期的卵巢癌在分期手术后都可能需要化疗。应鼓励所有卵巢癌患者，特别是需要附加治疗的患者，参加相关的临床试验。



分子检测

经病理证实为卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌后，应转诊患者进行遗传风险评估以及胚系和体系检测（如果之前未进行过）。这项关于胚系和体系检测的建议较为宽泛，以便遗传咨询师和治疗肿瘤学家可以根据对个体患者的评估安排他们认为必要的任何分子检测。由于一线铂联合化疗后完全缓解(CR)或部分缓解(PR)的II-IV期患者，进行胚系和/或体系BRCA1/2检测可为其选择维持治疗提供参考，NCCN专家组成员同意，对于完成铂联合一线化疗后的患者，确定BRCA1/2突变状态对于判断是否适合后续维持治疗是十分重要的。对那些无BRCA1/2突变的患者，同源重组状态（即，同源重组缺陷[HRD]与同源重组充分[HRP]）可以提供有关提高PARP抑制剂维持治疗获益程度的信息。有关卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的检查、分期和初始治疗的其他建议，请访问<http://www.NCCN.org>。

随着二代测序技术的可及性提高，专家组讨论了是否应建议对所有患者进行全面的肿瘤分子分析。一些小组成员表示，对某些早期患者，尤其是BRCA1/2或其他同源重组/DNA修复途径基因发生胚系突变的患者，可能不需要进行全面的肿瘤分子检测。然而，一些患者（如缺乏BRCA1/2突变或经历了疾病复发的患者）可能会从更全面的肿瘤分子分析中受益，从而为其他靶向治疗选择提供信息。专家组一致认为，在疾病的发展过程中，肿瘤分子检测可能在多个方面都是有益的。

因此，目前指南建议在早期和复发时进行肿瘤分子分析（OV-B第1页）。在早期进行肿瘤检测的目标是优化分子改变的识别，这些分子改变可以为在这种环境中使用已被证明有益的干预措施（如PARPi）提供信息。在这种情况下，应该检测的分子变化包括BRCA1/2状态、杂合性丧失或同源重组状态，在缺乏胚系BRCA突变的情况下。

其它肿瘤组织分子标志物可能会为持续性或复发性疾病的治疗提供信息，但只有证明是难治性的或复发时才需要进行这些检测。专家组建议，复发环境中的肿瘤分子分析应至少包括可以明确具有肿瘤特异性或肿瘤不可知益处的靶向治疗的潜在益处的检测。推荐检测包括但不限于：BRCA1/2、HR状态、微卫星不稳定性(MSI)、DNA错配修复(MMR)、肿瘤突变负荷(TMB)、*BRAF*和*NTRK*，如果先前的检测未包括这些标志物。专家组强调，对于获批的治疗方案有限的不太常见的组织学，更全面的肿瘤分子分析可能尤为重要。在选择难治性或复发性疾病的全身治疗之前，应在CLIA批准的设施中使用最新鲜的可用肿瘤组织进行经验证的肿瘤分子检测。



初始治疗

卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的初始治疗通常包括恰当的手术分期和减瘤手术，多数患者（但不是全部）随后需接受系统性化疗。^{13,142,218,581,582} 然而，对于一些早期患者，初始治疗仅行单纯手术（随后观察）可能已足够。此外，对于某些组织学亚型，可以考虑使用激素类药物进行辅助治疗。对于高龄、虚弱、体能状况差、有合并症或肿瘤不太可能满意减瘤的晚期卵巢癌患者，由于不适合初始减瘤术(PDS)，应给予 NACT 和间歇性减瘤术 (IDS)。^{480,583} 新的数据显示PARP 抑制剂在卵巢癌治疗中的作用越来越大⁵⁸⁴。在初始治疗阶段，PARP 抑制剂已被 NCCN 指南推荐作为一线化疗后部分可选患者的维持治疗选项。下面详细讨论各种初始治疗方案，包括一线化疗后的维持治疗。如上所述，对于所有疑似或确诊的卵巢癌患者，妇科肿瘤医生应参与评估患者是否适合手术和/或新辅助治疗，可采用腹腔镜评估以确定实施减瘤手术的可能性。NCCN指南推荐对所有患者实施对症治疗和最佳支持治疗；如果合适，应进行姑息治疗评估（参见 NCCN 姑息治疗指南，可在 www.NCCN.org 获取）。^{161,585,586}

初始手术

根据已公布的获益结果，建议由妇科肿瘤医师来决定最佳手术方式并实施适当的初始手术²¹⁹⁻²²¹。建议对大多数患者进行开腹手术，但微创技术可能适用于某些情况（见 *开腹手术与微创技术*）。如果考虑腹腔 (IP) 化疗，术前应告知晚期患者有关化疗泵埋置事宜。术中冰冻切片进行病理评估可以在确立诊断、确定肿瘤类型、提供疾病程度相关信息等方面来帮助处理。对于所有手术，外科医生应在手术报告中描述以下内容：1) 减瘤前盆腔、中腹部和上腹部的初始病变范围；2) 是否实现了完全或不完全切除；3) 如果切除不完全，减瘤后上述区域残留病灶的数量和大小。⁵⁸⁷

对于大多数疑似恶性卵巢、输卵管或原发性腹膜肿瘤的患者，初始手术应包括子宫切除术（如果存在子宫）和 BSO，并按指征进行全面的分期和减瘤手术。^{13,588,589} 若满意减瘤术有望实现，对于适合手术且不考虑保留生育能力的 IA-IV 期患者推荐实施理想肿瘤细胞减灭术。在下面的标题为 *新诊断疾病的减瘤手术* 部分进行更详细的讨论。

对于希望保留生育能力的早期患者，可以选择范围较小的手术，见标题为 *I 期疾病的生育能力保留选择* 部分所述。



NACT 和 IDS 可用于不适合 PDS 的晚期卵巢癌，如高龄、虚弱、体能状况差、有合并症或肿瘤不太可能满意减瘤的患者^{480,583}。NACT 治疗的预期好处是改善患者的医学状况和/或通过临床化疗效果来提高 IDS 时达到满意减瘤术的可能性。接受 NACT 和 IDS 治疗的患者还应接受术后辅助化疗。请参阅标题为 *新辅助化疗和间歇性减瘤手术* 的部分。如标题为 *切除前腹腔镜评估* 部分所述，对于某些有大块病灶的患者，微创手术可以获取活检组织以明确诊断和/或进行分子检测，以及确定能否实施理想肿瘤细胞减灭术。

开腹手术与微创技术

在大多数情况下，手术是疑似恶性卵巢、输卵管或原发性腹膜肿瘤初始治疗的一部分，应通过垂直腹部中线切口的开腹手术实施。手术指南强调，大多数的手术分期、初始减瘤术、间歇性减瘤术或二次肿瘤细胞减灭术应通过开腹手术完成。

微创技术的改进和合适病人的选择是许多研究及争论的话题。⁶⁹⁰⁻⁶²⁰ 微创技术通常用于早期肿瘤（或预估为早期肿瘤），一些研究表明采用微创或开放术式进行手术分期，患者的手术结局、复发率或生存率没有差异。

^{591,593-595,598-600,604,611-614,621-625} 如果有淋巴结转移或局部腹膜转移，使用微创技术可以完成淋巴结切除术和完整的盆腔腹膜切除术。⁶⁰⁸ NCCN 指南指出，对于部分早期患者，可由经验丰富的妇科肿瘤医生采用微创方式来实现手术目标。^{315,588,601,626,627}

对接受 PDS 的晚期患者的研究表明，使用微创技术进行减瘤和分期手术在技术上是可行的，使用微创方法可以实现子宫切除术和单侧输卵管卵巢切除术 (USO) 或 BSO。^{597,602} 几项研究报告了 NACT 后通过微创技术进行 IDS 的患者结果。^{603,606,607,609,619} 这些研究表明，对于接受 IDS 的患者，微创方法是安全的、技术上可行的，并且可以实现满意的肿瘤细胞减灭；如果患者选择不仔细，癌症特异性生存率比开腹手术更差，肿瘤广泛的患者可能需要中转成开放手术；^{603,606,607,609,619} NCCN 指南建议，在特定患者（已接受 NACT）中，可使用微创方式进行 IDS 手术，前提是可实现满意减瘤术。如果微创技术无法实现对患者的满意减瘤术，无论是 PDS 或 IDS，都应将其转换为开放手术。

切除手术前的腹腔镜评估

在部分晚期疾病患者，可采用微创手术（腹腔镜评估）来评估 PDS 是否可能实现理想肿瘤细胞减灭术，以确定 NACT 是否可能是更好的初始治疗选择。⁶²⁸⁻⁶³⁹ 一项随机试验评估了腹腔镜检查是否有助于预测实现理想肿瘤细胞减灭术（<1 cm 残留病灶）。随机分配至腹腔镜评估组的患者中，90% (92/102) 实现了理想肿瘤细胞减灭术，而随机分配至未行腹腔镜评估的剖腹手术组患者，这一比例为 61% (60/99)（相对风险 [RR]，0.25；95% CI，0.13–0.47；P < 0.001。⁶³⁴ 一些研究验证 NACT 和 IDS 的大型前瞻性试验，常常运用腹腔镜探查来评估病变范围及手术切除的可行性，其中一项试验 (SCORPION) 就要求采用腹腔镜评估。^{481-483,639,640}



I期疾病保留生育能力的治疗选择

生育能力保留是一个不断发展且研究活跃的领域，许多方法正在探索，需要考虑多种患者和个案的特异性因素，特别是对于恶性肿瘤患者。⁶⁴¹⁻⁶⁴³ 希望保留生育能力的患者应请生殖内分泌专家进行术前评估和会诊。大型回顾性研究和荟萃分析发现，I期卵巢上皮癌选择保留生育能力手术与根治性手术相比，似乎不会影响患者无病生存期 (DFS) 或总生存期(OS)⁶⁴⁴⁻⁶⁵³。尽管一些研究提示透明细胞癌与患者不良结局的风险增加相关⁶⁵¹，但即使在I期透明细胞癌患者中，与根治性手术相比，保留生育能力手术不会增加复发风险或缩短患者生存期。

^{645,646,649,650,653} 在I期交界性卵巢肿瘤中，保留生育能力手术与根治性手术治疗的复发率和生存率相似。⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁷ 在多变量分析的回顾性研究中，I期生殖细胞肿瘤和性索间质瘤患者采用保留生育能力手术与更广泛的手术相比，并没有显示与较差结局 (DFS、无进展生存期 [PFS]、OS) 相关。⁶⁵⁸⁻⁶⁷³ 对于希望保留生育能力、并且貌似早期疾病和/或低风险肿瘤，诸如早期浸润性上皮肿瘤、LMP 病变、恶性生殖细胞肿瘤或恶性性索间质瘤患者，可以考虑保留生育能力手术。即使对侧卵巢不能保留，也应该考虑保留子宫，因为这允许未来采用潜在的辅助生殖方法。USO (保留子宫和对侧卵巢/输卵管) 和全面手术分期对于部分希望保留生育能力且似乎是 IA 期单侧肿瘤的患者是足够的。⁶⁷⁴⁻⁶⁷⁹ 对于那些希望保持生育能力的IB 期双侧肿瘤的患者，可以考虑 BSO (保留子宫) 和全面手术分期。

在接受 USO 或 BSO 的患者中，大多数患者仍应进行全面手术分期以排除那些隐匿的更高分期的疾病存在，数据显示大约 30% 的患者 (推测为早期疾病) 在接受全面手术分期后分期升高。^{595,599,600,680-684} 基于儿科外科文献，不完整的手术分期不会导致更差的结局 (OS)，因此对于临床上明显为早期恶性生殖细胞肿瘤的儿童/青少年患者可以省略全面的手术分期。⁶⁸⁵ 但对于貌似 I 期卵巢恶性生殖细胞肿瘤的成人患者仍建议实施全面手术分期，因为回顾性研究显示手术分期不全面可能与复发风险增加相关；^{686,687} 尽管也有其他研究提示不全面的手术分期和 DFS 无关⁶⁸⁸。

新诊断疾病的减瘤手术

减瘤手术被广泛认为是临床 II、III 或 IV 期疾病患者初始治疗的重要组成部分，多项回顾性研究有助于了解实现最大限度肿瘤细胞减灭术所需的减瘤程度。^{142,218,221,676,680,689-691} 理想肿瘤细胞减灭术定义为最大直径或厚度小于 1cm 的残留病灶^{589,676,692-694}；然而应尽最大努力去切除所有肉眼可见病变，因为R0切除有更好的生存结局。^{689,695} 虽然减瘤手术是标准治疗，但该推荐来源于回顾性数据 (因此不是1类建议)⁶⁹⁴。一般来说，本小节描述的术式应该是卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者手术治疗的一部分，努力使患者全面分期并在适当条件下实现最大限度的减瘤，最好切除所有肉眼可见的病灶；如果不能实现肿瘤完全切除，至少应使残留灶小于 1 cm。⁶⁹⁶⁻⁶⁹⁸ 这些术式也适用于许多 LCOC。



对于新诊断的明显局限于卵巢或盆腔的卵巢上皮癌患者，手术的目标是实现所有盆腔病灶的完全切除，并评估上腹部或腹膜后的隐匿性疾病。对于新诊断的波及盆腔和上腹部的浸润性卵巢上皮癌患者，目标是实现所有腹部、盆腔和腹膜后病灶的理想肿瘤细胞减灭术。

进腹后，应进行腹水抽吸或腹腔灌洗用于腹腔细胞学检查。对于卵巢以外有明显病变的患者，腹水和/或灌洗标本的细胞学评估并不改变分期或处理方式。对于病变明显局限于卵巢或盆腔的患者，应探察所有腹膜表面，任何怀疑有转移的腹膜面或粘连应行选择性切除或活检。在没有可疑区域的情况下，应从盆腔、结肠旁沟和横膈表面进行随机腹膜活检。

应进行子宫切除术和BSO。尽管建议对大多数患者进行子宫切除术，但对部分希望保留生育能力的IA/IB期患者，可以考虑USO或BSO并保留子宫（参见*I期疾病的保留生育能力选择*）。术中应尽可能保持卵巢肿块包膜的完好无损^{543,598}。对于手术后突然进入更年期的年轻患者，可以使用各种支持治疗措施来帮助减少潮热和其他症状，并降低因手术后绝经引起的其他全身性合并症的风险。⁶⁹⁹⁻⁷⁰²绝经前妇科癌症患者使用HRT并未显示出更差的生存期，但相关数据有限。^{703,704}

对于明显局限于卵巢或盆腔（推测为I/II期）的疾病，应进行大网膜切除术以排除更高分期的可能。对于累及盆腔和上腹部（III/IV期）的患者，应切除所有受累的大网膜。

系统性淋巴结切除术的使用是一个有争议的领域。对于推定为早期的患者，一项随机试验显示，与淋巴结取样术相比，系统性主动脉和盆腔淋巴结切除术提高了转移淋巴结的检出率（淋巴结阳性率分别为9%和22%； $P = .007$ ），但不改善患者的PFS或OS⁷⁰⁵。接受系统性淋巴结切除术的患者，手术时间和需要输血的比例显著升高⁷⁰⁵。然而，包含回顾性或观察性研究的荟萃分析报告称，系统性淋巴结切除术可以改善早期患者的OS，尽管并没有改善PFS。^{706,707}与这项随机对照试验类似，其他采用系统性淋巴结切除术的前瞻性研究发现3%至14%的患者淋巴结阳性。⁷⁰⁸⁻⁷¹²

对于晚期卵巢癌患者，一些较早的前瞻性研究显示，系统性淋巴结切除术可提高生存率。^{713,714}一项较早发表的国际随机试验显示，在IIIB-IV期（满意减瘤术）卵巢上皮癌患者，系统性淋巴结切除术比仅切除肿大淋巴结改善了患者的PFS，但OS没有改善，手术时间更长，需要输血的患者更多。⁷¹⁵一项针对IA-IV期患者实施二次探查术的随机研究发现，虽然系统性淋巴结切除术与仅切除肿大淋巴结相比提高了淋巴结转移的检出率（阳性淋巴结分别为24%和13%； $P = .02$ ），但这并没有转化为研究总人群的PFS或OS获益，也没有使基于分期或切除范围的亚组人群的PFS和OS获益。⁷¹⁶



与其他研究一样，系统性淋巴结切除术与更长的手术时间、更多的失血和输血量、以及更长的住院时间相关。⁷¹⁶最近，一项大型随机试验 (LION, NCT00712218) 发现，在术前和术中淋巴结评估均正常且术中肉眼可见肿瘤完全切除的 IIB-IV 期卵巢癌患者中，实施淋巴结切除术并不改善 PFS 或 OS，反而与术严重并发症及术后 60 天内死亡率升高相关。⁷¹⁷然而，包含回顾性和观察性研究数据的荟萃分析显示，系统性淋巴结切除术可改善晚期患者的 OS，尽管 PFS 没有改善。^{706,707,718-720}

推荐盆腔和主动脉旁淋巴结切除术用于病变局限于受累卵巢或盆腔的患者，以及盆腔外有 2cm 以下的肿瘤结节（推测为 IIIB 期）的更广泛病变患者。主动脉旁淋巴结切除术应从腔静脉和主动脉的两侧剥离淋巴结组织，至少达肠系膜下动脉水平，最好达肾血管水平。切除盆腔淋巴结的首选方法是切除位于髂总血管表面和前外侧的淋巴结、髂外血管表面和内侧、髂内血管表面和内侧以及在闭孔窝至少闭孔神经前方的淋巴结。⁵⁴¹

对于盆腔外病变更广泛的患者（结节 > 2 cm），如有可能，应切除可疑和/或增大的淋巴结。^{715,721}不需要施行系统性淋巴结切除术以及临床阴性淋巴结的切除，因为根据随机试验的结果，手术不会改变分期，也不会影响患者的 OS（如上所述）。⁷¹⁵⁻⁷¹⁷

一些外科医生根据实施术式的数量对减瘤术进行分类。为达到满意减瘤（在所有分期）可采用的外科术式包括：肠切除术和/或阑尾切除术、横膈或其他腹膜表面剥离、脾切除术、部分膀胱切除术和/或输尿管膀胱造口术、部分肝切除术、部分胃切除术、胆囊切除术和 / 或远端胰腺切除术。^{690,695,722}

在病人能够耐受手术的前提下，推荐把上腹部转移灶的广泛切除作为肿瘤细胞减灭术的一个组成部分，因为这与 PFS 和 OS 的改善相关。^{690,695}

对 II 期或 III 期浸润性卵巢上皮癌或腹膜癌进行肿瘤细胞减灭术后有少量残留病灶的患者，是 IP 治疗的潜在候选方案。^{723,724}在这些患者中，应考虑在初始手术时放置 IP 导管。⁵⁸⁸

黏液性肿瘤的手术注意事项

由于卵巢的原发性浸润性黏液性肿瘤并不常见，因此在这些肿瘤患者中确定原发灶部位很重要。应仔细评估上消化道和下消化道以排除有卵巢转移的隐匿性胃肠道原发癌。疑似或确诊卵巢黏液性肿瘤患者，阑尾切除术仅在阑尾有异常的情况下进行。⁷²⁵⁻⁷²⁷正常的阑尾不需要手术切除。



卵巢交界性上皮 (LMP) 肿瘤的手术注意事项

尽管数据显示淋巴结切除术会导致分期上升，而其他数据表明淋巴结切除术不影响 OS。⁷²⁸⁻⁷³⁵ 但大网膜切除和腹膜多点活检（最常见的腹膜种植部位）可能会使患者分期升高并影响预后，^{734,736-741} 尽管一些回顾性研究没有发现其与预后的关联。^{729,742-744}

辅助性的姑息性手术

在初始或再次减瘤术期间实施辅助性的姑息性手术可能使一些出现症状的患者受益。应与妇科肿瘤医师或熟悉卵巢癌复发模式的医生共同决定是否行辅助性手术。适合某些患者的姑息性外科手术包括穿刺或插入留置腹腔导管、胸腔穿刺术、胸膜固定术、视频辅助胸腔镜检查，或插入胸腔导管、肾造口术或使用输尿管支架、胃造口管、肠支架、或手术缓解肠梗阻。

手术标本分析

如标题为 *诊断、病理学和分期* 的部分所述，手术标本应进行病理学评估以确定/确认诊断、确定组织学亚型和确定分期。分子检测也适用于大多数患者；有关详细建议，请参阅上文的 *分子检测* 部分。

既往手术诊断患者的初始治疗

对于近期接受过其他外科手术而确诊的新诊断卵巢癌患者，初始治疗取决于妇科肿瘤科医师在检查和评估期间得到的依据，包括肿瘤的类型、大致的分期和残留病灶

的范围。对于那些在检查中没有残留病灶的上皮癌患者，如果计划进行辅助化疗，则不需要进一步施行手术分期。对于某些亚型的 IA/IB 期患者，可通过观察来取代辅助化疗（表2）。对于这些亚型中推测为 IA/IB 期（没有证据表明有残留灶）的患者，如果患者是观察或减少辅助化疗周期的候选者，可以考虑再次手术分期。在这中情况下，当完成手术分期后即可进行观察，和确诊为 IA/IB 期的处理方式一样。但如果手术分期显示肿瘤处于更高分期，通常需要进行辅助化疗，具体方案取决于患者特定的癌症类型。在一些推测为 IA-IC 期且检查未发现有残留病灶，患者可能会选择手术分期，以便决定他们是否需要在辅助化疗后进行维持治疗。如下所述，贝伐珠单抗和 PARP 抑制剂维持治疗仅适用于 II-IV 期肿瘤患者。因此那些推测为 IA-IC 期的患者，会特别感兴趣通过手术分期来确定他们是否升期，从而决定是否需要维持治疗。

对于在检查中发现有残留病灶的上皮癌患者，如果残留灶可以切除，建议进行肿瘤细胞减灭术。在减瘤术后选择辅助治疗方案则根据患者癌症类型和肿瘤分期。如果残留病灶无法切除，患者应接受 NACT 和 IDS 治疗，并在术后给予辅助化疗（见 *新辅助化疗和间期减瘤手术* 部分）。



初始手术后的管理

在 NCCN 卵巢癌指南中，辅助治疗被定义为癌症手术后的药物或其它形式的补充治疗，旨在降低肿瘤复发的风险，或治疗初始肿瘤细胞减灭术后的肉眼或镜下残余病灶。大多数卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者应在初次手术后接受全身辅助化疗。术后观察是 I 期患者的一种选择，具体取决于肿瘤组织学类型和亚型，如表 2 所示。这些 I 期患者可以选择观察，因为仅手术治疗的生存率大于 90%，或在某些低风险的肿瘤类型中，尚未证明已完成分期手术的患者，辅助化疗比观察有明显的临床获益。⁷⁴⁵⁻⁷⁵¹ 此外，一般仅对完成分期手术并完全切除病灶无升期和临床隐匿病灶的患者，进行术后观察。一些罕见的上皮癌类型（例如，黏液性、1 级子宫内膜样癌、低级浆液性癌），辅助化疗的益处尚未得到证实，观察是一种选择（表 2）。如果活检或手术标本显示非上皮癌类型，例如性索间质或生殖细胞肿瘤，应根据针对非上皮癌的另外途径对患者进行治疗（参见 *不常见卵巢癌：恶性性索间质肿瘤和恶性生殖细胞肿瘤*）。请参阅以下有关这些罕见的癌症类型的部分。

在前瞻性随机试多种方案和方法用于新诊断卵巢癌的术后治疗。这些方案大多数为静脉 (IV) 化疗，但是，腹腔 (IP) 化疗、靶药中，已经证明了向药物和其它药物也得到验证。

最近的试验表明，手术并铂类化疗后的维持治疗可以对晚期患者的 PFS 产生积极影响，因此，维持治疗成为术后管理越来越普遍和重要部分。⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ 应根据维持治疗的适应症筛选术后需立即治疗的患者。这部分将在 *一线化疗后的选择* 的部分中进行了更详细的讨论。根据 III 期随机试验的结果，NCCN 指南为晚期上皮癌患者的术后治疗（6 周内）提供了几种选择：铂联合 IV 化疗、铂联合 IV/IP 化疗和铂联合 IP 化疗加贝伐珠单抗，如表 3 所示。以下各节更详细地描述了这些治疗中每一种的具体选择和支持数据。I 期数据更为有限，NCCN 指南推荐铂联合 IV 化疗方案，但不推荐 IP/IV 化疗联合贝伐珠单抗用于 I 期（表 2）。I 期具体选择也将在随后的部分中讨论。对于某些罕见的肿瘤类型，还有其它推荐的辅助化疗选择，包括额外的化疗选择、化疗/贝伐珠单抗方案（仅限 II-IV 期）和激素治疗（表 2 和表 3）。有关这些选项的更多信息，见后续特定 LCOC 部分。



表 2: NCCN 推荐的 I 期（上皮癌类型）初次手术后的治疗方案

肿瘤类型	病理分期 ^a	推荐选项（2A 类，除非另有说明）		
		观察	标准 IV 铂联合化疗 ^b	其它辅助系统化疗
高级别浆液性癌	IA/B/C 期	--	是	--
2级子宫内膜样癌	IA/IB 期	是	是	--
3级子宫内膜样癌	IA/B/C 期	--	是	--
癌肉瘤	IA/B/C 期	--	是	卡铂/异环磷酰胺 顺铂/异环磷酰胺 紫杉醇/异环磷酰胺（2B类）
透明细胞癌	IA 期	是	是	--
透明细胞癌	IB/IC 期	--	是	--
黏液癌	IA/IB 期	是	--	--
黏液癌	IC 期	是	是	5-FU/亚叶酸/奥沙利铂 卡培他滨/奥沙利铂
1级子宫内膜样癌	IA/IB 期	是	--	--
1级子宫内膜样癌	IC 期	是（2B类）	是	激素治疗（2B类） ^c
低级别浆液性癌	IA/IB 期	是	--	--
低级别浆液性癌	IC 期	是（2B类）	是	激素治疗（2B类） ^c

--, 不推荐; FU, 氟尿嘧啶; IV, 静脉内;

a 全面分期手术和病理诊断证实的分期。

b 所有癌症类型的治疗方案包括紫杉醇175/卡铂、多西他赛/卡铂、卡铂/多柔比星脂质体，如表8所示。不包括70岁以上个体、体能评分较差或有合并症的患者。

c 激素治疗选择包括芳香酶抑制剂 [阿那曲唑、来曲唑、依西美坦]、醋酸亮丙瑞林或他莫昔芬。

表 3. NCCN 推荐的 II-IV 期初次手术后的治疗方案^a

肿瘤类型	推荐证据（2A 类，除非另有说明）	
	标准 IV 铂联合化疗 ± 贝伐珠单抗 ^b	其它
高级别浆液性癌	是	IP/IV 紫杉醇/顺铂（仅满意减瘤 III 期）
2/3 级子宫内膜样癌	是	IP/IV 紫杉醇/顺铂（仅满意减瘤 III 期）
癌肉瘤	是	IP/IV 紫杉醇/顺铂（仅满意减瘤 III 期） 卡铂/异环磷酰胺 顺铂/异环磷酰胺 紫杉醇/异环磷酰胺（2B 类）
透明细胞癌	是	IP/IV 紫杉醇/顺铂（仅满意减瘤 III 期）
黏液癌	是	5-FU/亚叶酸/奥沙利铂 ± 贝伐珠单抗（贝伐珠单抗为 2B 类） 卡培他滨/奥沙利铂 ± 贝伐珠单抗（贝伐珠单抗为 2B 类）
低级别浆液性癌	是	激素治疗（芳香化酶抑制剂 [阿那曲唑、来曲唑、依西美坦]、醋酸亮丙瑞林、他莫昔芬）（2B 类）
1 级子宫内膜样癌	是	激素治疗（芳香化酶抑制剂 [阿那曲唑、来曲唑、依西美坦]、醋酸亮丙瑞林、他莫昔芬）（2B 类）

FU，氟尿嘧啶；IP，腹腔内；IV，静脉内。

^a 不包括对 70 岁以上个体、体能评分较差或有合并症患者的选择。

^b 紫杉醇 175/卡铂，每周紫杉醇/卡铂，多西他赛/卡铂，卡铂/脂质体多柔比星，每周紫杉醇/卡铂每 3 周（q3w），紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗 + 维持贝伐珠单抗（ICON-7 & GOG-218）如表 4 和表 11 所示。



对于所有患者，开始治疗前，应对术后治疗的目标、对治疗方式及治疗期间的管理进行讨论。对于卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌诊断及治疗各个方面，鼓励患者参与临床试验。在有多种等效化疗方案的情况下，建议使用化疗敏感性/耐药性和/或其它生物标志物检测为之后的化疗提供决策信息，但目前的证据水平不足以取代标准化疗（3类）。在推荐化疗之前，器官功能及体能状态应该正常。

药物治疗期间，应密切观察患者，治疗任何并发症。应适当监测血液化学检查。根据发生的毒性和治疗目适当的减量和调整方案。应用头皮降温，可以降低脱发率高的化疗的脱发发生率。⁷⁸⁰

静脉化疗的选择

比较新诊断卵巢癌术后静脉化疗方案已成为许多前瞻性随机试验的主题。这些试验大多数未能显示出不同方案在疗效（如 PFS、OS）方面的显著差异，但是这些试验显示出毒性、完成率和QOL的差异。因此，NCCN 指南为新诊断的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者推荐了多个术后静脉化疗的选择。

表4 总结了NCCN推荐的II-IV期上皮疾病基于铂类药物静脉化疗的选择，以及验证这些治疗选择的相关临床试验列表（最后一栏）。表5、表6 和表7 汇总了验证这些推荐方案的随机试验结果。最常用紫杉醇175/卡铂多年来一直被认为是卵巢癌术后的标准化疗方案，因此有许多研究对其进行了验证（表5、表6和表7）。支持这些选项的证据如下。

表 4：静脉化疗：NCCN 推荐的 II-IV 期治疗方案，所有上皮癌类型^{a,b}

方案简称	每个周期的详细剂量 ^c	周期长度，周	# 周期	证据级别 ^d	推荐级别	随机试验
紫杉醇175 卡铂	紫杉醇 175 mg/m ² IV >3小时，随后卡铂 AUC 5-6 ^e IV 30-60分钟，第 1 天	3	6	2A	首选	见表5和6
紫杉醇每周/ 卡铂每周	紫杉醇 60 mg/m ² IV >1 小时，随后卡铂 AUC 2 IV 超过 30分钟，每周一次	3	6 (18周)	2A	其他推荐	MITO-7 ⁷⁵⁷ ICON8 ^{758,759}
紫杉醇每周/ 卡铂每3周	剂量密集的紫杉醇，80 mg/m ² IV >1小时，第1、8、15天，随后卡铂 AUC 5-6 ^e IV >30-60分钟，第1天	3	6	2A	其他推荐	ICON8 ^{758,759} JGOG-3016 ⁷⁶⁰⁻⁷⁶² GOG-0262 ⁷⁶³
卡铂/脂质体 多柔比星	卡铂 AUC 5 IV >30-60分钟+聚乙二醇化脂质体多柔比星 30 mg/m ² IV >1小时 ^f	4	6	2A	其他推荐	MITO-2 ⁷⁶⁴
多西他赛/ 卡铂	多西他赛 60-75 mg/m ² IV > 1小时，随后卡铂 AUC 5-6 IV >30-60分钟，第1天	3	6	2A	其他推荐	SCOTROC1 ⁷⁶⁵

AUC，曲线下面积；IV，静脉内；q3weeks，每3周。

^a 包括高级别浆液性癌、2/3 级子宫内膜样癌、透明细胞癌；IC 期仅适用于黏液性、低级别浆液性和 1 级子宫内膜样癌。

^b 这些选择主要适用于年龄≤70 岁、体能状态良好且无合并症的患者。对于老年人、PS评分较差或有合并症的患者，请参阅题为老年人或有合并症或表现评分不佳的患者的选择部分中讨论的替代治疗方案。

^c 对于既往有超敏反应的患者，可能需要调整输注时间。请参阅流程图中的药物反应管理。

^d NCCN 证据和共识类别。

^e 请注意，卡铂剂量根据血清肌酐方法的变化进行调整（参见 FDA 卡铂剂量声明）。卡铂的治疗剂量为 AUC 为 5-6。

^f 对于聚乙二醇化脂质体多柔比星的第一个周期，以 1 mg/min 输注预防不良反应发生。

表 5：静脉化疗：比较紫杉醇 175/卡铂^a与其它双药联合的随机试验^b

试验	分期	N ^c	一线系统治疗 ^d			疗效 ^e	安全性/生活质量 ^f
			每周剂量	周期长度, 周	#, 周期		
荷兰/丹麦 RCT ^{766,767}	IIB-IV	208	紫杉醇 175 mg/m ² D1 + 顺铂 75 mg/m ² D1	3	6	NS	•恶心、呕吐、外周神经毒性发生率较高 •粒细胞和血小板减少发生率较低
GOG-158 ^{f, 768}	III	792	紫杉醇 135 mg/m ² D1 + 顺铂 75 mg/m ² D1	3	6	NS	•胃肠道、肾脏和代谢毒性发生率较高 •血小板减少发生率较低
AGO-OVAR-3 ⁷⁶⁹⁻⁷⁷¹	IIB-IV	798	紫杉醇 185 mg/m ² D1 ^g + 顺铂 175 mg/m ² D1	3	6	NS	•恶心/呕吐、食欲减退、疲劳和神经毒性发生率较高 •血液学毒性发生率较低 •整体 QOL、身体功能、角色功能、认知功能较低
ChiCTR-TRC-11001333 ⁷⁷²	II-IV	182	紫杉醇 175 mg/m ² D1 + 奈达铂 80 mg/m ² D1	3	6	ITT: NS III-IV期: PFS更长(P = .02); NS OS	•3-4 级白细胞减少发生率较低

D；每天（周期）；GI，胃肠道；ITT，意向治疗人群；NS，两组间无显著差异；QOL，生活质量；RCT，随机对照试验。

^a 项试验均使用以下方案作为对照：紫杉醇 175 mg/m² + 卡铂 AUC 5–6，均为 D1，每3周（q3周）x 6 个周期。^b NCCN 指南中不推荐使用的双药联合方案。^c N显示随机化的患者总数，包括紫杉醇175/卡铂对照组。^d 与紫杉醇 175/卡铂相比的检验方案。^e 与紫杉醇 175/卡铂相比的疗效结果；NS 表示 PFS 和/或 OS 方案之间无显著差异。^f 与紫杉醇 175/卡铂相比的毒性或 QOL。表 6：静脉化疗：比较紫杉醇 175/卡铂^a与三药/四药联合的随机试验

试验	分期	N ^b	一线系统治疗 ^c			疗效 ^d	安全性/生活质量 ^e
			每周剂量	周期长度, 周	#, 周期		
ICON3 ⁷⁷³	IC-IV	653	环磷酰胺 500 mg/m ² D1 + 阿霉素 50 mg/m ² D1 + 顺铂 50 mg/m ² D1	3	6	NS	•恶心/呕吐、发热发生率较高 •感觉神经病变发生率较低
HeCOG RCT ⁷⁷⁴	IIC-IV	247	紫杉醇 175 mg/m ² D1 + 卡铂 AUC 7 D1 第1、3、5周期 ^h + 顺铂75mg/m ² D1第2、4、6周期	3	6	NS	•恶心/呕吐程度较严重



试验	分期	N ^b	一线系统治疗 ^c			疗效 ^d	安全性/生活质量 ^e
			每周期剂量	周期长度, 周	#, 周期		
AGO-OCSG RCT ⁷⁷⁵	IIB-IV	1282	紫杉醇 175 mg/m ² D1 + 卡铂 AUC 5 D1 + 表柔比星 60 mg/m ² D1	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • 恶心/呕吐、粘膜炎、感染和 3-4 级血液学毒性发生率较高 • QOL较低
NCT00102375 ⁷⁷⁶	IIB-IV	1308	紫杉醇 175 mg/m ² D1 第1-6周期 + 卡铂 AUC 5 D1 第1-6周期 + 拓扑替康 1.25 mg/m ² D1-5 第7-10周期	3	≤10	NS	3-4级血液学毒性和3-4级感染发生率较高 [“]
GOG-0182-ICON5 ^{777,778}	III-IV	4312	紫杉醇 175 mg/m ² D1 + 卡铂 AUC 5 D1 + 吉西他滨 800 mg/m ² D1	3	8 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • 中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、发热/感染、肝毒性、周围神经病变、胃肠道毒性发生率较高
			紫杉醇 175 mg/m ² D1 + 卡铂 AUC 5 D1 + 聚乙二醇化脂质体多柔比星 30 mg/m ² D1 第1、3、5、7周期	3	8 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • 中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、发热/感染、胃肠道毒性发生率较高
			紫杉醇 175 mg/m ² D1第5-8周期 + 卡铂 AUC 5 D3 第1-4周期、AUC 6 D1 第5-8周期 + 拓扑替康 1.25 mg/m ² /d D1-3 第1-4周期	3	8 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • 贫血、肝毒性发生率较高 • 周围神经病变发生率较低
			紫杉醇 175 mg/m ² D1 第5-8周期 + 卡铂 AUC 6 D8 第1-4周期, D1 第5-8周期 + 吉西他滨 1000 mg/m ² /d D1,8 第1-4周期	3	8 ⁱ	NS	<ul style="list-style-type: none"> • 血小板减少、贫血、肝毒性、肺毒性发生率较高 • 周围神经病变发生率较低
Bolis 等人, 2010 ⁷⁷⁹	III-IV	326	拓扑替康 1.0 mg/m ² D1-3 + 紫杉醇 175 mg/m ² D3 + 卡铂 AUC 5 D3	3	6	NS	<ul style="list-style-type: none"> • 疲劳、贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少发生率较高



试验	分期	N ^b	一线系统治疗 ^c			疗效 ^d	安全性/生活质量 ^e
			每周剂量	周期长度, 周	#, 周期		
du Bois 等人, 2010 ⁷⁸⁰	I-IV	1742	紫杉醇 175 mg/m ² D1 + 卡铂 AUC 5 D1 + 吉西他滨 800 mg/m ² D1、D8	3	6	PFS更短 (P=.0044) ; NS OS	<ul style="list-style-type: none"> • 3-4 级血液学毒性、疲劳发生率较高 • QOL较差
OV-16/ EORTC-55012/ GEICO-0101 ⁷⁸¹	IIB-IV	819	顺铂 50 mg/m ² D1 第1-4周期 + 拓扑替康 0.75 mg/m ² D1-5 第1-4周期 + 紫杉醇 175 mg/m ² D1 第5-8周期 + 卡铂 AUC 5 D1 第5-8周期	3	8 ^j	NS	<ul style="list-style-type: none"> • 血液学毒性、血栓栓塞事件、恶心、呕吐和住院发生率较高 • 神经感觉异常和过敏反应发生率较低
NSGO, EORTC GCG and NCIC CTG ⁷⁸²	IIB-IV	887	紫杉醇 175 mg/m ² D1 + 卡铂 AUC 5 D1 + 表柔比星 75 mg/m ²	3	6-9	NS	<ul style="list-style-type: none"> • 贫血、发热性中性粒细胞减少症、使用G-SCF、恶心、呕吐、粘膜炎症发生率较高 • 过敏反应、关节痛、肌痛发生率较低 • QOL更差较低

AUC, 曲线下面积; D, 天 (周期); NS, 两组间无显著差异; QOL, 生活质量。

^a 每项试验均使用以下方案作为对照: 紫杉醇 175 mg/m² + 卡铂 AUC 5-6, 均为 D1, 每 3 周 (q3周) x 6 个周期。

^b N 显示随机化的患者总数, 包括紫杉醇 175/卡铂对照组中的患者。

^c 与紫杉醇 175/卡铂相比的试验方案

^d 与紫杉醇 175/卡铂相比的疗效结果; NS 表示 PFS 和/或 OS 方案之间没有显著差异。

^e 与紫杉醇 175/卡铂相比的毒性或 QOL。

^f GOG-158 对照组的卡铂剂量为 AUC 7.5 (而不是 AUC 5-6)。

^g AGO-OVAR-3 对照组的紫杉醇剂量为 185 mg/m² (而不是 175 mg/m²)。

^h HeCOG 对照组的卡铂剂量为 AUC 7 (而不是 AUC 5-6)。

ⁱ 在 GOG-0182-ICON5 中, 卡铂/紫杉醇对照组也使用了 8 个周期。

^j 在 OV-16 中, 紫杉醇/卡铂对照组也使用了 8 个周期。

表 7. 静脉化疗：紫杉醇 175/卡铂^a与其它推荐方案的随机对照试验

试验	分期	N ^b	一线系统治疗 ^c			效能 ^d HR [95% CI]	安全性/生活质量 ^e
			每周剂量	周期长度, 周	#, 周期		
ICON3 ⁷⁷³	IC-IV	943	卡铂 AUC ≥5 ^f D1	3	6	NS	• 3-4 级脱发、3-4 级发热, 2-3 级感觉神经病, 3-4 级运动神经病发生率较低
SCOTROC 1 ⁷⁶⁵	IC-IV	1077	多西他赛 75 mg/m ² 第 1 天 + 卡铂 AUC 5 第 1 天	3	6 ^g	NS	• 胃肠道反应、外周水肿、过敏反应、指甲变化发生率较高 • 神经感觉和神经运动毒性、关节痛、脱发、腹痛发生率较低 • 生活质量: 全球数据NS
MITO-2 NCT003264 56 ⁷⁶⁴	IC-IV	820	卡铂 AUC 5 D1 + 聚乙二醇化脂质体多柔比星 30 mg/m ² D1	3	3-6 ⁱ	NS	• 贫血、血小板减少、皮肤毒性、口腔炎发生率较高 • 神经病变、脱发、腹泻发生率较低 • 生活质量: 3周期后腹泻及食欲下降发生率较少
MITO-7 NCT006608 42 ⁷⁵⁷	IC-IV	822	紫杉醇 60 mg/m ² D1、D8、 D15 + 卡铂 AUC 2 D1、D8、D15	3	6	NS	• 肺毒性发生率较高 • 中性粒细胞减少、发热性粒细胞减少、血小板减少、神经病变、脱发、呕吐发生率较低 • QOL较高
JGOG-3016 NCT002269 15 ^{760,761}	II-IV	637	紫杉醇 80 mg/m ² D1、8、15 ^h + 卡铂 AUC 6 第 1 天	3	6	PFS更长 0.76[0.62– 0.91]; P=.0037 OS更长: 0.79[0.63– 0.99]; P=.039	• 3-4 级贫血发生率较高 • 全球 QOL NS; FACT-T 分量表的QOL较低
GOG-0262 NCT011677 12 ⁷⁶³	II-IV	112	紫杉醇 80 mg/m ² 第 1、8、15 天 + 卡铂 AUC 6 第 1 天	3	6	PFS更长: 0.62 [0.40– 0.95]; P=.03	• 贫血和感觉神经病发生率较高 • 中性粒细胞减少发生率较低 • FACT-O TOI 的 QOL更低
		580	紫杉醇 80 mg/m ² D1、8、15 + 卡铂 AUC 6 D1 + 贝伐珠单抗 15 m/kg D1 周期 2–6 ⁱ	3	6	NS	
ICON8 NCT016541 46 ^{758,759}	IC-IV	1566	紫杉醇 IV 80 mg/m ² D1、D8、 D15 + 卡铂 IV AUC 5–6 D1	3	6	NS	• 3-4 级 AE, 包括无并发症的中性粒细胞减少、贫血发生率较高 • 全球人群 QOL更低
			紫杉醇 IV 80 mg/m ² D1、D8、 D15 + 卡铂 IV AUC 2 D1、D8、 D15	3	6	NS	• 3-4 级 AE, 包括无并发症的中性粒细胞减少、卡铂超敏反应发生率较高 • 全球人群 QOL更低

AE, 不良事件; AUC, 曲线下面积; D, 天(周期); NS, 两组间无显著差异; QOL, 生活质量。



- a 除非另有说明，否则列出的每项试验均使用以下方案作为对照：紫杉醇 175 mg/m² D1 + 卡铂 AUC 5–6 D1，每3周（q3周）x 6个周期。
- b N 显示随机化的患者总数，包括紫杉醇 175/卡铂对照组中的患者。
- c 方案与紫杉醇 175/卡铂的比较
- d 疗效结果与紫杉醇 175/卡铂的比较；NS表示 PFS 和/或 OS 方案之间没有显著差异。如果统计显著，则提供具有 95% 置信区间 (CI) 和 P 值的风险比 (HR)。
- e 与紫杉醇 175/卡铂方案相比的毒性或 QOL。
- f ICON3 中的双臂均使用卡铂 AUC ≥5。
- g 在 SCOTROC1 中，6 个周期后有效的患者允许继续另外使用单药卡铂 3 个周期。
- h JGOG-3016，对照组的紫杉醇剂量为 180 mg/m²（而不是其他试验中的 175 mg/m²）。
- i MITO-2，对于 3 个周期后疗效显著的患者，可以继续3周期化疗。
- j 在 GOG-0262 中，那些选择贝伐珠单抗并正在接受 NACT（3 个周期）+ IDS + 辅助化疗（3 个周期）的患者，在第 2、5 和 6 个周期使用贝伐珠单抗。

多项早期的试验结果表明，包含铂类药物的方案可带来更好的缓解率和 PFS（与其它化疗方案相比）。^{783,784} 之后的试验旨在确定哪些药物与铂类联合最有效和最安全。

选择铂类药物方案

多项随机试验对卡铂或顺铂单药或其它药物联合使用进行了比较（表 5 和 6 中的示例）。^{767-770,785-790} 所有这些试验都显示出相同的疗效，但毒性和 QOL 存在差异。顺铂伴有较高的神经、胃肠道（如恶心、呕吐）、肾、及代谢毒性，并与贫血和脱发相关，而卡铂与较高的血小板减少和粒细胞减少相关。^{767-770,785-790} AGO-OVAR-3 研究发现，卡铂/紫杉醇与顺铂/紫杉醇相比，全球 QOL 评分和子量表评分明显更好。^{769,770} 几项随机研究证实卡铂和顺铂交替使用，疗效相似，毒性增加。^{798,814} 根据所有这些研究的结果，推荐卡铂用于新诊断卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者术后静脉化疗的药物。

选择非铂类药物方案（与铂类药物联合使用）

已经检验多种不同化疗药物与铂类联合作为新诊断卵巢癌静脉化疗的选择。大型随机试验比较了各种铂类与环磷酰胺、紫杉醇、多西他赛、拓扑替康、多柔比星、表柔比星、吉西他滨、拓扑替康和马法兰的双药、三药和四药联合。^{764,765,773,775-777,779-782,791-797} 将铂类分别与环磷酰胺和紫杉醇两药进行比较，试验表明，铂类联合紫杉醇有更好的反应率、PFS 及 OS。⁷⁹¹⁻⁷⁹³ 因此，在一线治疗中，紫杉醇优于环磷酰胺用于铂类联合治疗。根据随机试验的结果，卡铂/紫杉醇与顺铂/紫杉醇相比具有更高的安全性和 QOL（表 5），⁷⁶⁷⁻⁷⁷⁰ 卡铂/紫杉醇成为卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者术后一线静脉联合化疗的标准选择。大多数后续试验采用紫杉醇 175 mg/m² + 卡铂 AUC 5-6（每3周方案）双药方案作为对照组（参见表5、表6 和表7 中的示例）。该方案也是 NCCN 指南中的推荐选项（表4）。



另外两种含铂双药显示出与卡铂/紫杉醇相似的疗效，但安全性不同。^{764,765} SCOTROC1 研究发现，多西他赛/卡铂的PFS、OS 和 QOL 与紫杉醇/卡铂相似，并且神经毒性、关节痛、肌痛、脱发和腹痛的发生率较低，但其它不良事件 (AE) 的发生率较高（胃肠道反应、外周水肿、过敏反应和指甲变化 [表7]）。⁷⁶⁵ MITO-2 试验发现聚乙二醇化脂质体多柔比星/卡铂有更好的应答率，但 PFS 和 OS 与紫杉醇/卡铂相似（表7）。⁷⁶⁵ 与紫杉醇/卡铂相比，聚乙二醇化脂质体多柔比星/卡铂的血液学毒性、皮肤毒性和口腔炎的发生率较高，但神经毒性和脱发发生率较低。⁷⁶⁴ 治疗组的总体 QOL 和大多数功能症状量表相同，聚乙二醇化脂质体多柔比星/卡铂的患者报告的毒性评分较差。⁷⁶⁴ 因此，该方案可能适用于神经毒性高风险的特定患者或希望避免脱发的患者。多西他赛/卡铂和脂质体多柔比星/卡铂方案都是 NCCN 指南（表 4）中的推荐，可考虑用于神经毒性高风险患者（例如糖尿病患者）。⁷⁹⁸

含铂三联或四联方案的随机试验表明，与含铂双联方案^{773,775-777,779-782} 或铂单药方案^{794,795}相比，这些方案并未提高疗效，但毒性更严重。与标准紫杉醇/卡铂方案进行比较的铂三联和四联方案示例见表 5 和 6。一项研究表明，与单独使用卡铂/紫杉醇相比，将吉西他滨加入卡铂/紫杉醇实际上会导致更短的 PFS（表 5 和 6）。⁷⁸⁰

卡铂/紫杉醇给药选项

如上所述，对于卵巢癌术后一线治疗，静脉卡铂/紫杉醇联合治疗最常用的剂量是紫杉醇 175 mg/m² + 卡铂 AUC 5-6，每周期第1天给药，每3周为一周期。如表7所示，多项随机研究比较了静脉卡铂和紫杉醇方案作为卵巢癌术后一线治疗的不同给药方案。^{757-761,763,799,800} 三项随机试验（JGOG-3016、GOG-0262 和 ICON8）采用“剂量密集型”每周 80 mg/m² 紫杉醇联合标准卡铂给药（AUC 6，第1天，每3周）。^{758,760,761,763} JGOG-3016 结果显示该方案改善了 PFS 和 OS，GOG-0262 显示该方案改善了 PFS（在未同时接受贝伐珠单抗未联合贝伐珠单抗治疗的亚组中），而 ICON8 未发现 PFS 或 OS 有显著改善（表 7）。所有三项试验都报告，在接受剂量密集方案治疗的患者中，中性粒细胞减少的发生率增加，QOL 出现恶化的迹象。

两项随机试验（MITO-7 和 ICON8）对比了紫杉醇/卡铂标准剂量与每周紫杉醇（60 或 80 mg/m²）加每周卡铂（AUC 2），两种方案没有显著差异。⁷⁵⁷⁻⁷⁵⁹ MITO-7 采用了紫杉醇60 mg/m²，显示出较高的肺毒性发生率，但中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少、血小板减少、神经毒性、脱发和呕吐的发生率较低，QOL 显著改善。⁷⁵⁷ 与标准卡铂/紫杉醇剂量相比，ICON8检验了 80 mg/m² 紫杉醇，显示中性粒细胞减少和卡铂超敏反应发生率更高，整体 QOL 下降。^{758,759} 根据结果，如果采用每周方案，则推荐选择使用 60 mg/m² 紫杉醇的紫杉醇每周/卡铂每周方案（对于 II-IV 期；表 4）。



I 期上皮癌的治疗选择

卵巢癌术后一线静脉化疗的随机试验中，大多数是 III-IV 期卵巢癌。最近更多的试验纳入了 II-IV 期患者，但只有某些试验选择了 I 期患者（表5、表6 和表7）。因此，对于 I 期患者推荐选项很少，如表8还显示了推荐方案的临床试验（最后一列）。纳入 I 期患者静脉注射的随机试验，包含紫杉醇/卡铂（标准剂量）与单药卡铂的比较 (ICON3)⁷⁷³，多西他赛/卡铂 (SCOTROC1)⁷⁶⁵，

聚乙二醇化脂质体多柔比星/卡铂 (MITO-2)⁷⁶⁴ 和 紫杉醇/卡铂周疗 (MITO-7 和 ICON8)⁷⁵⁷⁻⁷⁵⁹。在这些方案中，前三个是 I 期上皮癌患者的推荐。因为紫杉醇/卡铂每周给药的困难性，所以不常用于 I 期患者，并且 I 期患者的复发风险较低（与更晚期期别相比）。I 期患者也被纳入一些三联或四联方案的随机试验中，^{773,780,795,796} 但这些方案副反应增加，且不能明显改善疗效，因此这些方案不适合 I 期患者。

表 8. 静脉化疗：推荐用于所有 I 期上皮癌的方案^{a,b}

方案简称	每周具体剂量 ^c	间隔时间,周	周期数	证据级别 ^d	推荐级别	随机试验
紫杉醇175/ 卡铂	紫杉醇 175 mg/m ² IV >3 小时， 然后卡铂 AUC 5-6 ^e IV >30-60分钟， 第1天	3	高级别浆液性癌：6 所有其它：3	2A	首选	ICON3 ⁷⁷³ GOG-157 ^{801,802} du Bois, 2010 ⁷⁸⁰ SCOTROC1 ⁷⁶⁵ MITO-2 ⁷⁶⁴ MITO-7 ⁷⁵⁷ ICON8 ^{758,759}
卡铂/脂质体 多柔比星	卡铂 AUC 5 IV 30–60分钟 + 聚乙 二醇化脂质体多柔比星 30mg/m ² IV > 1 小时 ^f	4	高级别浆液性癌：6 所有其它：3	2A	其它推荐	MITO-2 ⁷⁶⁴
多西他赛/ 卡铂	多西他赛 60–75 mg/m ² IV 1小时， 然后卡铂 AUC 5–6 IV 30–60 分钟 第1天	3	高级浆液性癌：6 所有其他：3	2A	其它推荐	SCOTROC1 ⁷⁶⁵

AUC，曲线下面积；IV，静脉注射。

^a 包括高级别浆液性癌、2/3 级子宫内膜样癌、透明细胞癌；IC 期仅适用于黏液癌、低级别浆液性癌和 1 级子宫内膜样癌。

^b 这些选择主要适用于年龄≤70 岁、体能状态良好且无合并症的患者。对于老年、PS 评分较差或有合并症的患者，请参阅题为 *老年或有合并症或 PS 评分不佳患者的选择* 部分中讨论的替代治疗方案。

^c 对于既往有过敏反应的患者，可能需要调整输注时间。请参阅流程图中的 *药物反应管理*。

^d NCCN 证据和共识类别。

^e 请注意，卡铂剂量根据血清肌酐方法的改变进行修改（参见 FDA 卡铂剂量声明）。卡铂的 AUC 为 5-6，表示治疗剂量。

^f 对于聚乙二醇化脂质体多柔比星的第一个周期，以 1 mg/min 输注并确保患者没有反应。



高龄和/或有合并症患者的辅助化疗方案

辅助全身化疗被认为是卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者治疗的重要组成部分。对于大多数上皮癌类型和 I 期疾病患者，一线全身治疗通常包括静脉（IV）铂化疗，指南中建议每3周使用紫杉醇 175 mg/m²和卡铂曲线下面积（AUC）5-6 作为首选方案。对于 II-IV 期疾病患者，静脉铂类化疗加或不加贝伐珠单抗也是一线全身治疗的推荐选择。此外，根据癌症的亚型、初始手术的完整性和疾病的分期，建议选择其他方案（如基于铂的静脉/腹腔内[IP]治疗或激素治疗）。参阅问指南 OV-C 第5页、第6页和第7页 **系统治疗原则** 部分的卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌推荐的初始系统治疗方案的完整列表，可访问 <http://www.NCCN.org>。

不幸的是，高龄（≥ 70 岁）和/或有合并症或的患者可能对某些联合化疗方案不能耐受，导致在完成治疗前停药。^{771,798,803-805} 例如，接受紫杉醇/卡铂化疗的70岁以上患者，更易出现发热性中性粒细胞减少、贫血、腹泻、虚弱、血栓栓塞事件或高血压（与贝伐珠单抗相关）。^{771,803} 前瞻性研究的数据分析旨在确定发生严重毒性及增加不能完成辅助化疗风险的新诊断卵巢癌患者的基线特征⁸³⁰⁻⁸³⁵。研究表明，严重毒性、停药甚至更差的 OS 可能与如下因素相关：年龄增加（即使在老年人中），PS评分，治疗前抑郁状态（通过医院焦虑和抑郁量表（HADS），日常生活活动（ADL）评分和社交活动评分（IADL），淋巴细胞减少症，低白蛋白血症以及多种合并症。⁸⁰⁶⁻⁸¹¹

由于70岁以上和有合并症的患者可能对联合化疗方案不耐受，因此这些患者可能适合交替联合治疗给药（参见 OV-C 第7页）。例如减少紫杉醇和卡铂的剂量。有关如何评估潜在化疗毒性的指导，请参阅NCCN老年肿瘤指南（请访问 <http://www.NCCN.org>）。

先前版本的指南建议将卡铂单药治疗作为70岁以上患者和/或合并症患者的选择。尽管这一建议是基于几项研究的临床证据，^{773,795,808-810} 没有一项研究是专门为评估70岁以上患者和/或合并症患者接受卡铂单药治疗而设计的随机试验。

最近，老年女性卵巢癌患者(EWOC)-1是一项开放性、2期随机试验，在120名70岁或70岁以上 III/IV 期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者中，评估了卡铂单药治疗（AUC 5-6，每3周[q3w]）以及其他两种卡铂联合方案（每周紫杉醇60 mg/m²+卡铂AUC 2或标准紫杉醇175 mg/m²/卡铂q3w）。⁸¹² 老年人脆弱性评分（GVS）为3分或更高也有资格参加本研究；GVS是一种用于识别70岁以上晚期卵巢癌易感患者的工具。⁸⁰⁸ GVS评分为3分或更高的患者可能会有更差的生存率、更低的治疗完成率，以及毒性反应。

这项研究的数据表明，在该患者群体中，卡铂单药治疗的疗效明显低于卡铂联合治疗方案。⁸¹²



卡铂单药治疗组的中位OS为7.4个月（95% CI, 5.3-32.2），而卡铂-紫杉醇每周治疗组的中位OS为17.3个月（95% CI, 10.8-32.2）。卡铂单药治疗组的总生存率低于卡铂紫杉醇q3w组的风险比 (HR) 为2.79（95% CI, 1.57–4.96；P<.001）。据报道，卡铂单药治疗组的3级或更高血小板减少症和贫血的发生率高于卡铂联合治疗组。相比之下，两个卡铂联合用药组的轻度胃肠道不良事件、神经病变和脱发的发生率较高。

由于与卡铂联合治疗方案相比，卡铂单药治疗的生存结局更差，根据独立数据监测委员会的建议，该试验提前终止。⁸¹² 因此，基于这些数据，NCCN 小组不再建议将卡铂单药治疗作为70岁以上和/或有合并症患者的选择，因为卡铂联合治疗被认为是该人群的标准一线化疗方案。指南中建议以下方案作为70岁以上和/或有合并症患者的选择（OV-C，第7页）：

- 紫杉醇135 mg/m²静脉注射+卡铂AUC 5静脉注射，每21天注射一次，持续3-6个周期，取决于分期和癌症亚型。⁸¹⁰
- 紫杉醇60 mg/m²静脉注射，然后在第1、8和15天静脉注射卡铂AUC 2，每21天重复一次，共6个周期。^{757, 812, 813}

后一种方案选择也可以考虑用于PS较差的患者。有关卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的推荐初始治疗方案和给药建议的完整列表，请参阅指南中的系统治疗原则部分。



周期数

推荐的治疗周期数因肿瘤分期而异。专家组就晚期患者应推荐的化疗周期数进行了广泛讨论。没有证据证实初始化疗需要超过6周期的联合化疗。早期的随机研究表明，接受8或10周期一线铂类静脉辅助化疗的患者与仅接受5周期治疗的患者相比，生存率相似，但毒性更高。^{814,815} 对于NCCN指南推荐的方案（术后一线静脉化疗），大多数III期随机试验评估了6个周期的治疗（见表5、表6和表7）。尽管应谨慎解释交叉试验的比较，但使用超过6周期的少数试验，^{776,777,781,782} 似乎没有显示出比使用6周期有更好的结果。此外，已经注意到，在顺铂/紫杉醇与顺铂/环磷酰胺一线治疗晚期卵巢癌患者两项疗效提高的试验中，允许持续超过6周期，最多9周期治疗，疗效小（对PFS和OS）并具有更高的神经毒性，这表明超过6周期的治疗不太可能有更多的临床获益。^{791,792} 一项随机试验（NCT00102375）表明，在6周期的卡铂/紫杉醇后添加4周期的拓扑替康不能提高PFS或OS，甚至不能改善靶病灶的大小（表6）⁷⁷⁶。III期随机试验GOG-157比较了3个周期和6个周期的紫杉醇/卡铂作为高危I-II期卵巢上皮癌患者（定义为分化为3级的IA/IB期，透明细胞癌或任何级别分化的IC/II期）的术后一线静脉化疗^{801,802}。对于全(ITT)人群，周期数对无复发生存(RFS)或OS没有显著影响，而6个周期与3-4级神经毒性、4级粒细胞减少症和2-4级贫血的发生率较高相关。^{801,802}

在中位随访91个月后，按癌症病理类型进行的探索性分析表明，6个周期（与3个周期相比）浆液性癌患者的RFS改善（HR, 0.30; 95% CI, 0.13-0.72; P = .007）显著相关，但在任何其它癌症亚型（即子宫内膜样癌、透明细胞癌、黏液癌）中未观察到这种效果，以及周期数没有显著影响任何亚组的OS。⁸⁰² 根据这些数据，NCCN指南推荐I期高级别浆液性癌6个周期的辅助静脉化疗，其他I期上皮性癌3个周期，II-IV期上皮性癌6个周期（无论肿瘤类型）。

毒性

所有这些方案都有不同的毒性。多西他赛/卡铂方案与中性粒细胞减少症风险增加有关；紫杉醇/卡铂的静脉方案与周围神经病变所致感觉异常风险增加有关；剂量密集型紫杉醇与贫血风险增加和QOL降低有关。^{760,762,764,765} 请注意，没有药物可以预防化疗引起的周围神经病变⁸¹⁶。

靶向药物

一线治疗中的贝伐珠单抗

两项3期随机试验，GOG-0218和ICON7，测试在一线铂类联合化疗期间加入贝伐珠单抗和一线化疗后单药维持治疗（化疗+贝伐珠单抗初始治疗期间无进展的患者）的效果。⁸¹⁷⁻⁸¹⁹ 表10总结了这些试验的研究设计和结果。



表10. 一线治疗中的贝伐珠单抗：3期随机对照试验

A. 研究结果汇总									
试验	患者 ^a	一线化疗 ^b → 维持	n	F/u, mo ^c	中位PFS (月), HR [95% CI], P值 ^d	中位OS(月), HR [95% CI], P值 ^d	AE 3-4 级	AE 5级	Dc'd AE ^e
GOG-0218 NCT002628 47 Burger 2011 ⁸¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> III期不完全切除 (34% ≤ 1 cm, 40% >1) 或 IV期 (26%) 残留病灶, R0/>0-≤1 cm/>1 cm: 531 5%/41%/54% 癌症类型: 85% 浆液性 肿瘤分级3级: 73% 	组1: carbo/pac/pla cebo→安慰剂	62 5	19.4 ^f	10.3	39.3	NR	1.0%	12%
		组2: carbo/pac/bev →安慰剂	62 3		11.2 0.908[0.795-1.040] P= .16	38.7 1.036 [0.827-1.297] P= .76	NR	1.6%	15%
		组3: carbo/pac/bev →bev	62 5		14.1 0.717 ^f [0.625-0.824] P<.001	39.7 0.915 ^f [0.727-1.152] P= .45	NE	2.2%	17%
GCIG ICON7 Perren 2011 ⁸¹⁸ Oza 2015 ⁸¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> 高危早期(I-IIA透明细胞或3级; 9%)、IIB-III B(21%)或IIIC-IV(70%) 残留病灶, R0 / >0-≤1cm / >1cm : 48% / 24% / 26% 肿瘤类型: 69%浆液性癌 肿瘤分级3级: 72% 	组1: carbo/pac →none	76 4	48.6	17.5	58.6	54%	1%	NE
		组2: carbo/pac/bev →bev	76 4	48.8	19.9 0.93 ^g [0.83-1.05] P= .25	58.0 0.99 ^g [0.85-1.14] P= .25	65%	1%	NR
B. 治疗方案									
试验	治疗								
GOG-0218	组1: 卡铂 AUC 6 + 紫杉醇 175 mg/m ² IV, 每3周 x 周期1-6 组2: 卡铂 AUC 6 + 紫杉醇 175 mg/m ² IV, 每3周 x 周期1-6 + 贝伐珠单抗 15 mg/kg 每3周 x 周期2-6 组3 ^h : 卡铂 AUC 6 + 紫杉醇 175 mg/m ² IV, 每3周 x 周期1-6 + 贝伐珠单抗 15 mg/kg 每3周 x 周期2-6 →贝伐珠单抗维持 15 mg/kg 每3周 x 周期7-22								
GCIG ICON7	组1: 卡铂 AUC 5-6 + 紫杉醇 175 mg/m ² , 每3周 x 6个周期 组2 ^h : 卡铂 AUC 5-6 + 紫杉醇 175 mg/m ² , 每3周 x 6个周期 + 贝伐珠单抗 7.5 m/kg 每3周 x 5-6个周期 (如果距手术<4周, 则省略第1个周期) → 贝伐珠单抗维持7.5 m/kg 每3周 x 12个周期								

AE, 不良事件; AUC, 曲线下面积; carbo, 卡铂; bev, 贝伐珠单抗; dc'd, 终止; f/u, 随访; G, 级别; HR, 风险比; mo, 月; NR, 未报告; OS, 总生存期; pac, 紫杉醇; PFS, 无进展生存期; q3weeks, 每3周; R0, 无可见残留病灶。

^a 所有患者均经组织学证实为卵巢上皮癌、原发性腹膜癌或输卵管癌。

^b 所有患者均接受手术后化疗。

^c 中位随访时间, 以月为单位。



^d HR 和 P 值用于与对照组（第 1 组）进行比较。

^e 由于 AE 停止治疗的患者。

^f 中位随访 73.2 个月后对 GOG-0218 结果的多变量分析证实，组 1 和组 3 之间 PFS 存在显著差异 (HR [95% CI], 0.74 [0.65–0.84]; $P < .001$) 且对 OS 无显著影响 (HR [95% CI], 0.87 [0.75–1.0]; $P = .053$)。⁸⁴³ 中位时间为 102.9 个月后的长期随访结果证实，两者之间的 OS 无显著差异。对照组 (中位 OS, 40.8 个月) 和组 2 (中位 OS, 40.8 个月; HR, 1.06; 95% CI, 0.94–1.20) 或组 3 (中位 OS, 43.4 个月; HR, 0.96; 95% CI, 0.85–1.09)。⁸⁴⁴ 疾病特异性生存的探索性分析产生了类似的结果。亚组分析显示 III 期疾病患者的 OS 无治疗依赖性差异，但确实对 IV 期疾病患者产生了有趣的结果。组 1 和组 2 的 OS 没有显著差异，组 3 的 OS 与组 1 相比显著延长 (42.8 个月对 32.6 个月; HR, 0.75; 95% CI, 0.59–0.95)。⁸⁴⁴

^g GCG ICON7 中位随访 19.4 个月后的初步分析显示，贝伐珠单抗使 PFS 得到改善 (HR [95% CI], 0.81 [0.70–0.94]; $P = .004$)。与安慰剂相比在 12–18 个月时，PFS 和 OS 未表现出差异。⁸⁴¹

^h NCCN 指南中推荐作为细胞减灭术后新诊断 II–IV 期患者的一种治疗选择方案

一线治疗中的贝伐珠单抗：疗效

在 GOG-0218 中，虽然接受卡铂/紫杉醇治疗的患者（组 1，对照）与初始治疗期间同时接受贝伐珠单抗治疗的患者（组 2，卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗）的 PFS 相似，但接受卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗治疗的患者随后用贝伐珠单抗单药维持治疗（组 3）与对照组相比，中位 PFS 改善了 3 个月（见表 10A）。^{817,820} 即使在长期随访之后，所有三组的 OS 也没有显著差异（表 10A）。^{817,820,821} 然而，随时间推移，治疗对 PFS 和 OS 的影响不成正比，两组间的最大差异在 15 个月左右，Kaplan-Meier 曲线在大约 9 个月后再交叉。ICON7 的结果相似，初始分析的结果（中位随访时间为 19.4 个月）显示与卡铂/紫杉醇（组 1）相比，卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗后接受单药贝伐珠单抗维持治疗（组 2）的 PFS 更长。⁸¹⁸ 然而，在更长的随访时间（中位 48.9 个月）后的分析显示，PFS 或 OS 没有显著的治疗依赖性差异（表 10A）。⁸¹⁹ 同样，随着时间的推移，这些影响是不成比例的，PFS 和 OS 的治疗依赖性差异在 12–18 个月之间增加到峰值，随后 Kaplan-Meier 曲线交叉。⁸¹⁹

对于 GOG-0218 和 ICON7，将前期紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗加单药贝伐珠单抗维持（GOG-0218 中的组 3，ICO-

N7 中的组 2）与对照组（单独的紫杉醇/卡铂，组 1）的各种患者亚组结果进行比较，以确定是否有特定的患者组受益于贝伐珠单抗。两项研究的结果表明，具有预后不良特征的患者往往会从添加贝伐珠单抗中获得更大的益处。⁸¹⁷ GOG 0218 的数据分析表明，贝伐珠单抗改善了 IV 期患者、腹水患者、和另一个高风险组（伴有较差的表现评分、高级别浆液性、治疗前较高的 CA-125 中位数水平和不能理想细胞减灭术）患者的 OS。^{820–822} 对于 ICON7，虽然在长期随访（中位 48.9 个月）后，贝伐珠单抗对总人群的 PFS 或 OS 没有显著影响，但亚组分析确定了一个高风险组，贝伐珠单抗可改善该组的 PFS

（组 1 对组 2 中位 PFS：10.5 个月对 16.0 个月；HR, 0.73 [95% CI, 0.61–0.88]; $P = .001$) 和 OS（组 1 对组 2 中位 OS：30.2 与 39.7 个月；HR, 0.78 [95% CI, 0.63–0.97]; $P = .03$)。⁸¹⁹ 这个高风险组包括那些 IV 期、不能手术的 III 期或不能理想细胞减灭术（残余病灶 > 1 cm）III 期的患者。探索性分析表明，对于确定可能受益于贝伐珠单抗的患者，分期可能比残余病灶的范围更重要。⁸²³ 虽然样本量很小，但分析发现贝伐珠单抗对以下亚组的 OS 无显著影响：透明细胞癌、低分期高级别病变和低级浆液性癌。⁸¹⁹



对 GOG-0218（包括1195名具有可测序 DNA 样本的患者）的探索性分析表明，相对于这些基因无突变的患者，BRCA1、BRCA2 或非BRCA 同源重组修复 (HRR) 基因突变的存在与较长的PFS和OS相关。即使在校正治疗方法、分期、残余疾病的大小和基线时的体能状态后也是如此。⁸²⁴ 对于这些基因中无任何突变的患者，添加贝伐珠单抗（用于前期化疗和维持治疗）与改善 PFS 相关（组1与组3的中位 PFS：10.6与15.4个月；HR, 0.71 [95% CI, 0.60–0.85]；P = .0001）。在 BRCA1/2 或非 BRCA HRR基因突变的患者组中未观察到这种对 PFS 的治疗效果。这些发现与其它探索性分析的结果一致，表明预后较差的患者可能从贝伐珠单抗中获益最大。⁸²⁴ 尽管如此，突变状态并未显著改变贝伐珠单抗对 PFS 的影响，因此这些数据不足以支持以突变状态来确定可能从贝伐珠单抗一线和维持治疗中受益的患者。

贝伐珠单抗安全性和生活质量

根据早期研究，需要特别关注贝伐珠单抗治疗引起的毒性，不仅需要干预，而且通常会导致治疗中断，包括以下内容：疼痛(≥2级)、中性粒细胞减少(≥4级)、发热性中性粒细胞减少、血小板减少、出血(≥2级;各种类型)、高血压(≥2级)、血栓栓塞(≥3级、各种类型)、胃肠道事并发症(穿孔、脓肿和瘘管)、可逆性后部白质脑病综合征、肾损伤和蛋白尿(≥3级)和伤口裂开。在 GOG-0218 和ICON7中，以下毒性在贝伐珠单抗组中更为常见：出血、高血压、蛋白尿、血栓栓塞事件(≥3级)、胃肠道穿孔(≥3级)和伤口愈合并发症。^{817,818}对于其中一些不良反应，组间差异比预期的小。各组中性粒细胞减少的发生率相似，GOG-0218中在仅贝伐珠单抗组中发生可逆性后部白质脑病综合征。

来自 GOG-0218 和 ICON7 的数据显示，大多数毒性在化疗阶段发生，尽管贝伐珠单抗维持阶段继续发生了一些令人担忧的不良事件，包括高血压、高度疼痛、蛋白尿和血栓栓塞。⁸¹⁷ 探索性分析试图确定可能与贝伐珠单抗不良事件风险增加相关的因素。^{825,826} GOG0218 中对相关胃肠道不良事件的分析表明，炎症性肠病 (IBD) 和初次手术中的肠切除与≥2级穿孔、瘘管、坏死或出血的风险增加有关。⁸²⁵ GOG0218的另一项分析报告称，接受贝伐珠单抗治疗的患者再入院率较高，并指出大多数再入院发生在手术后的前40天内，但在第一个化疗周期后。⁸²⁶与再入院率增加（跨治疗组）相关的其它因素包括基线CA-125水平、疾病分期、涉及肠切除的手术、残余病灶、腹水、高体重指数和较差的健康状态评分。手术后短时间内开始化疗与再入院率增加有关，⁸²⁶ 开始时间超过25天与较差的 OS（跨治疗组）有关。⁵²⁸

GOG-0218和ICON7都报告了各治疗组之间在全球QOL的测量中存在具有统计学意义的微小差异。对GOG-0218的分析表明，在研究过程中，各组的QOL都有所改善（FACT-O TOI 分数从~67-68提高到~76-68）。^{817,827} 结果显示，在化疗阶段接受贝伐珠单抗治疗的患者的QOL稍差（FACT-O TOI 评分比安慰剂低≤3分；P<.001），但在维持阶段这种差异没有持续。^{817,827} 仅化疗期间接受贝伐珠单抗治疗的患者（组2）与在化疗加维持期间接受贝伐珠单抗治疗的患者（组3）在QOL评分上无统计学显著差异，⁸²⁷ 这进一步支持了贝伐珠单抗维持治疗不会影响 QOL 的观点。



对于FACT-O TOI评分，建议临床意义差异的阈值为5-7分。ICON7的结果显示，在试验过程中，无论是化疗阶段还是维持阶段，两组的QOL都有一定的改善。^{818,828}然而，贝伐珠单抗组（臂2）的这些增加较小，化疗结束时（第18周；平均QLQ-C30 6.1分； $P < .0001$ ）和维持阶段结束时（第54周；6.4分； $P < .0001$ ）者组中未观察到对PFS的治疗效果。⁸²⁸尽管两组之间的差异

（倾向于安慰剂）始终存在且具有统计学意义，但尚不清楚是否具有临床意义，因为临床意义的阈值是一个有争议的问题，有些人认为应该是10分。

NCCN 建议

根据GOG-0218和ICON7的结果，NCCN指南将含贝伐珠单抗的方案作为肿瘤细胞减灭手术后一线化疗的选择（表11）。推荐的方案是这些试验中使用的方案，包括前期卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗，随后贝伐珠单抗维持治疗

（见表10B、脚注h和表11）。在这两项试验中，治疗在疾病进展时停止，因此指南建议仅对那些在卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗前期治疗期间无进展的患者进行单药贝伐珠单抗维持（参见*初始治疗后：卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌的维持治疗流程图*部分）。鉴于GOG-0218发现，与对照（卡铂/紫杉醇）相比，预先接受卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗治疗，且未经单药贝伐珠单抗维持治疗的患者，预后并未改善，因此对于完成包含贝伐珠单抗的一线治疗方案治疗后有反应或疾病稳定的患者，不推荐单纯观察（见流程图中的*初始治疗后：维持治疗*中底部的两条路径）。如果贝伐珠单抗未包含在所使用的初始方案中，目前没有数据支持采用贝伐珠单抗作为维持治疗（见流程图中的*初始治疗后：维持治疗*中底部的两条路径）。

表 11. NCCN 推荐的 II-IV 期上皮癌的静脉贝伐珠单抗/化疗选择^{a,b}

方案简称	每周具体剂量	周期长度, 周	# 周期 ^c	证据级别 ^d	推荐级别	支持文献
紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持 (ICON-7)	紫杉醇 175 mg/m ² IV 超过3小时, 然后卡铂 AUC 5-6 IV 超过1小时, 贝伐珠单抗 7.5 mg/kg IV 超过30-90分钟, 第1天	3	5-6	2A	首选	ICON-7 Perren 2011 ⁸¹⁸ Oza 2015 ⁸¹⁹
	(维持)贝伐珠单抗7.5 mg/kg IV 超过30-90分钟, 第1天	3	≤12	BRCA1/2 野生型/未知: 2A ^e BRCA1/2 突变: 不推荐单独使用贝伐珠单抗 ^f		
紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持 (GOG-218)	紫杉醇 175 mg/m ² IV 超过3小时, 然后卡铂 AUC 6 IV 超过1小时, 贝伐珠单抗(周期 2-6)15 mg/kg IV 超过30-90分钟, 第1天	3	6	2A	首选	GOG-0218 Burger 2011 ⁸¹⁷ Tewari, 2019 ⁸²¹
	(维持)贝伐珠单抗15 mg/kg IV 超过30-90分钟, 第1天	3	≤16	BRCA1/2 野生型/未知: 2A ^e BRCA1/2 突变: 不推荐单独使用贝伐珠单抗 ^f		

AUC, 曲线下面积; CR, 完全缓解; IV, 静脉内; PR, 部分缓解。

^a 包括高级别浆液性癌、2/3 级子宫内膜样癌、透明细胞癌; IC 期仅适用于黏液性、低级别浆液性和1级子宫内膜样癌。

^b 这些选择主要适用于年龄≤70 岁、体能状态良好且无合并症的患者。对于年长、体能评分较差或有合并症的患者, 请见老年或有合并症或体能评分差的患者的选择部分中讨论的替代治疗方案。

^c NCCN 推荐的周期数。

^d NCCN 证据和共识类别。

^e 对于 BRCA1/2 野生型或未知突变状态且在化疗加贝伐珠单抗后 CR/PR 的患者, 维持治疗选择包括单独贝伐珠单抗 (2A 类) 或贝伐珠单抗+奥拉帕利 (2A 类)。有关更多信息, 请参阅一线化疗后的选择部分。

^f 对于化疗加贝伐珠单抗后 CR/PR 存在 BRCA1/2 突变的患者, 维持治疗选择包括: 贝伐珠单抗 + 奥拉帕利 (1 类)、奥拉帕利单药治疗 (2A 类) 或尼拉帕利单药治疗 (2A 类)。有关更多信息, 请参阅一线化疗后的选择部分。

GOG-0218 不包括 I-II 期患者, ICON7 仅包括因分化差 (高级别) 或透明细胞组织学 (表 10A) 而被视为 “高风险” 的 I-IIA 期患者。由于这些入组标准和亚组分

析的结果表明贝伐珠单抗可能仅对更晚期的患者有益, NCCN 指南并未将含贝伐珠单抗的方案 (包括贝伐珠单抗维持) 作为 I 期或者的选择, 而仅推荐用于 II 期或更高期别的患者。



GOG-0218 和 ICON7 主要包括原发性卵巢癌，也包括一些原发性腹膜癌或输卵管癌。^{817,818} 这些试验主要组织学类型为浆液性，还包括其它癌症类型（即黏液癌、透明细胞癌、子宫内膜样癌）的患者。因此，NCCN 建议贝伐珠单抗作为一线化疗和维持治疗的一部分适用于任何以上类型的上皮癌。

贝伐珠单抗生物类似药

2017年9月，FDA 批准了首个贝伐珠单抗生物类似药 ABP-215，即贝伐珠单抗-awwb，具有多种癌症适应症（即结直肠癌、非鳞状非小细胞肺癌 [NSCLC]、胶质母细胞瘤、肾细胞癌、宫颈癌），但由于独家经营权的监管问题，所以无卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的任何适应症。⁸²⁹⁻⁸³¹ 该批准根据数据证明 ABP 215 在结构上与贝伐珠单抗高度相似，并且根据体外试验、体内试验（基于细胞和临床前模型）、健康成年男性的药代动力学数据以及在晚期 NSCLC 患者的有效性和安全性上相似的数据。^{829,832-838} 其它癌症类型的批准基于外推法。

^{829,839} 2019年FDA批准了另一种贝伐珠单抗生物类似药 PF-06439535，即贝伐珠单抗-bvzr，用于与贝伐珠单抗-awwb 相同的适应症。⁸⁴⁰ 该批准根据结构相似性的证明和显示功能相似性的数据，包括体内研究、动物研究、健康受试者和非小细胞肺癌患者的药代动力学，以及非小细胞肺癌患者的疗效和安全性数据。⁸⁴¹⁻⁸⁴⁵ 其它几种贝伐珠单抗生物类似药正在开发中。⁸⁴⁶⁻⁸⁶⁰ 根据专家组投票，NCCN 卵巢指南指出，在推荐贝伐珠单抗的任何区域，FDA 批准的生物类似药是贝伐珠单抗的合适替代品。

腹腔/静脉 (IP/IV) 给药方案

IP 化疗被研究作为卵巢癌治疗的一种选择是考虑到局部给药有可能提高疗效，尤其是对付那些镜下播散和腹膜转移癌，其安全性可以接受。尽管小型随机试验 ($n < 120$) 的结果显示，IP/IV 与 IV 给药方案相比没有临床获益（即有效率，PFS，OS）。^{861,862} 但三项大型随机试验 ($n > 400$) 在新诊断的 III 期、初始手术后残留灶 ≤ 1 cm 的患者中，用相似的化疗药物比较了 IV 和 IP/IV 两种给药方法，显示 IP/IV 化疗可改善患者的 PFS 和/或 OS，统计学至少达到显著性临界值（参见表 12 中的 GOG-104、GOG-114 和 GOG-172）。^{724,863,864} 一项针对 III C-IV 期卵巢上皮癌患者进行的 II 期随机试验 ($n = 218$) 显示，与 IV 给药相比，IP/IV 改善了 PFS 和 OS。^{865,866} 这些研究也显示，IP/IV 给药显著增加了一些高等级血液学毒性（例如，粒细胞减少症、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、血小板减少症）和一些非血液学毒性（例如，胃肠道毒性和代谢毒性、肾毒性、腹痛、神经毒性、感染、疲劳）^{724,863-865,867} 基于患者 OS 的改善，增加的毒性风险可以接受，其中一项试验中 OS 延长超过一年（16 个月）（表 12）。^{724,863,864} GOG-114 和 GOG-172 试验的汇总分析显示 IP/IV 给药方案可以明显降低腹膜腔内复发的风险，⁸⁶⁸ 长期随访 (> 10 年) 显示 PFS ($P = .01$) 和 OS ($P = .042$) 均显著获益，尤其是在校正其他预后因素之后（PFS 的 $P = .003$ ，OS 的 $P = .002$ ）。⁸⁶⁹ 该分析还显示生存获益与每个周期的 IP 化疗也相关。⁸⁶⁹ 尽管残留病灶的范围会影响预后，但即使在有残留灶 ($> 0 - \leq 1$ cm) 的患者中，IP/IV 化疗仍然使 PFS 获益。

⁸⁶⁹



基于这些结果，NCCN指南（表 13）增加了类似 GOG-172 试验中使用的 IP/IV 给药方案，用于 III 期、经满意减瘤术（<1 cm 残留）后的患者。⁷²⁴接受了满意减瘤术的 II 期患者也可以采用 IP 化疗，因为 NCCN 专家组认为许多

在 III-IV 期患者中验证了的治疗方案均可用于 II 期患者。GOG-0252 和另一项（小型）随机试验在 II 期患者中比较了 IP/IV 与 IV 给药方案，尽管两项研究均未提示 PFS 或 OS 的改善。^{862,870} 对于 I 期或 IV 期患者不推荐 IP 化疗。



表 12. IP/IV 与 IV 铂类化疗：随机试验

试验	患者 ^a	一线系统性治疗 ^b	人数	中位(月) HR[95% CI]P值 ^d		5级AE	Dc'd AEs ^e
				PFS	OS		
GOG-0104 ⁸⁶³	III 期 OC/FTC/PPC: 100%/0/0 病理类型, 浆液性/子宫内膜样/其他: 67%/10%/23% 肿瘤分级, 1/2/3: 12%/30%/58% 残留病灶, R0/ >0-≤1cm />1cm: 26%/73%/0	IP/IV: 环磷酰胺 600 mg/m ² IV + 顺铂 100 mg/m ² IP, Q3W x 6个周期	279	NR	49, 0.76[0.61- 0.96], P=.02	1%	9%
		IV: 环磷酰胺 600 mg/m ² IV + 顺铂 100 mg/m ² IV, Q3W x 6个周期	267	NR	41	0	5%
GOG-0114 ⁸⁶⁴	III 期 OC/FTC/PPC: 100%/0/0 病理类型, 浆液性/子宫内膜样/其他: 67%/12%/21% 肿瘤分级, 1/2/3: 12%/40%/48% 残留病灶, R0/ >0-≤1cm />1cm: 35%/65%/0	IP/IV: 卡铂 AUC 9 IV Q4W x 2个周期; 之后紫杉醇 135 mg/m ² IV, 之后顺铂 100 mg/m ² IP, Q3W x 6个周期	227	18, 0.78, P= .01	63; 0.81, P=.05	1%	NR
		IV: 紫杉醇 135mg/m ² IV + 顺铂 75mg/m ² IV, Q3W x 6个周期	235	22	52	1%	NR
GOG-172 (NCT00003322) ^{724,867}	III 期 OC/FTC/PPC: 88%/0/12% 病理类型, 浆液性/子宫内膜样/其他: 79%/7%/14% 肿瘤分级, 1/2/3: 10%/37%/51% 残留病灶, R0/ >0-≤1cm />1cm: 63%/37%/0	IP/IV: 紫杉醇 135 mg/m ² IV D1 + 顺铂 100 mg/m ² IP D2 + 紫杉醇 60 mg/m ² IP D8, Q3W x 6个周期	214	23.8, 0.80 [0.64-1.00], P=.05	65.6, 0.75 [0.58-0.97], P=.03	2.4%	NR
		IV: 紫杉醇 135 mg/m ² IV D1 + 顺铂 75 mg/m ² IV D2, Q3W x 6个周期	215	18.3	49.7	1.9%	NR
GOG-0252 (NCT00951496) ⁸⁷⁰	II/III/IV期: 10%/84%/6% OC/FTC/PPC: NR ^c 病理类型, 浆液性/子宫内膜样/其他: 83%/1%/16% 肿瘤分级, 1/2/3: NR/ ≥7%/ ≥72% 残留病灶, R0/ >0-≤1cm />1cm: 58%/35%/7%	IV/IP pac/carbo bev: 紫杉醇 80 mg/m ² IV D1、D8、D15 + 卡铂 AUC 6 IP D1, Q3W x 6个周期; + 贝伐珠单抗 15 mg/kg IV Q3W 周期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: 紫杉醇 135 mg/m ² IV D1 + 顺铂 75 mg/m ² IP D2 + 紫杉醇 60 mg/m ² IP D8, Q3W x 6个周期; + 贝伐珠单抗 15 mg/kg IV Q3W 周期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: 紫杉醇 80 mg/m ² IV D1、D8、D15 + 卡铂 AUC 6 IV D1, Q3W x 6个周期; + 贝伐珠单抗 15 mg/kg IV Q3W 周期2-22	521	24.9	75.5	1.6%	24%



AE, 不良事件; CI, 置信区间; D, 天 (周期中的); Dc' d, 停止研究中的治疗; FTC, 输卵管癌; G, 分级; HR, 风险比; IP, 腹腔内; IV, 静脉内; NR, 未报告; OC, 卵巢癌; OS, 总生存期; PFS, 无进展生存期; PPC, 原发性腹膜癌; Q3W, 每3周; R0, 切除所有肉眼可见病灶。

a 所有试验都纳入了新诊断的、先前未接受过治疗/未接受过化疗的上皮癌患者。

b 所有患者均接受手术及术后化疗。

c 未报告每种癌症类型的百分比, 但试验纳入标准允许 OC、FTC 和 PPC。

d HR 和 P 值用于与对照组 (IV 方案) 进行比较。

e 由于 AE 停止治疗的患者。

表 13. NCCN 推荐的 IP/IV 以铂类为基础的化疗方案, 用于满意减瘤^a后 II-III 期 经选择的上皮癌类型^b

方案简称	每周具体剂量	周期长度, 周	# 周期数	证据级别 ^c	推荐级别	有支持数据的试验
IV/IP 紫杉醇/顺铂	紫杉醇 135 mg/m ² IV 连续输注超过3或24小时, 第1天; + 顺铂 75–100 mg/m ² 紫杉醇IV 后第2天; + 紫杉醇 60 mg/m ² IP 第8天	3	6	2A	在特定情况下有用	GOG-0172 ⁷⁴⁸

IP, 腹腔内; IV, 静脉内。

^a 满意减瘤定义为 <1cm 的残留病灶。

^b 包括高级别浆液性、2/3 级子宫内膜样癌、透明细胞癌。

^c NCCN 证据和共识类别。

在大型随机试验中显示采用 IP/IV 给药获益的大多数患者是浆液性或子宫内膜样癌, 以及高级别的肿瘤组织学类型 (表 12), 因此尚不清楚 LCOC 患者是否也会从 IP/IV 化疗中获益。在 NCCN 指南中, 透明细胞癌和癌肉瘤是唯一推荐 IP/IV 化疗的 LCOC, 因为这些肿瘤类型具有更高风险的不良结局。^{6,871-873} 这些验证 IP/IV 化疗的随机试验中, 包含了 2%-6% 的透明细胞癌患者, 但没有癌肉瘤患者。^{724,863,864,870} 这些研究大多数患者是卵巢癌, 而在 GOG-172 中, 含有 12% 的原发性腹膜癌患者。在 NCCN 指南中, 无论原发部位如何 (卵巢、输卵管或腹膜原发), 都建议可选择 IP/IV 方案进行治疗。手术前应告知所有患者采用 IV 和 IP 联合给药方式可能带来

的相关临床益处。

由于 GOG-0252 的结果, 对 IP/IV 化疗的热情有所减弱, 这是一项针对 II/III 期满意减瘤 (≤1 厘米) 或 III/IV 期非满意减瘤 (>1 厘米) 患者的大型随机试验 (表 12)。⁸⁷⁰ 结果表明, 在使用紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗联合治疗方案的患者中, 卡铂 IP 给药与 IV 给药相比, 患者 PFS 或 OS 均无差异 (表 12)。⁸⁷⁰ 而另一组紫杉醇/顺铂/贝伐珠单抗 IV/IP 给药, 与对照组紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗 IV 给药相比, 也没有 PFS 和 OS 的改善 (表 12)。⁸⁷⁰ 些结果表明, 患者因增加贝伐珠单抗 (化疗和维持治疗期间) 带来的 PFS 受益, 使得 IP 给药不能再进一步改善结局。



对于推荐的 IP 化疗方案（表13），紫杉醇在研究（GOG-172）中的IP输注时间超过 24 小时。⁷²⁴尽管有报道 3 小时输注更方便、更易耐受且毒性更小，⁸⁷⁴但尚未证实紫杉醇3 小时输注与 24 小时输注等效。值得注意的是在所有支持的研究和NCCN 指南中，IP 化疗方案中都包含了 IV 给药，因而可用于治疗全身疾病。

紫杉醇/顺铂 IP方案与白细胞减少、感染、疲劳、肾毒性、腹部不适和神经毒性有关。^{724,863-865,867}在GOG-172 中，只有 42% 的妇女完成了完整6 个周期的 IP 化疗方案；⁷²⁴在积累了更多经验后，这个比例在那些主要癌症中心有所提高。⁸⁷⁵有人建议用较低剂量75 mg/m²的顺铂 IP 给药有助于降低毒性。^{874,875}可是，在GOG-0252 中采用的紫杉醇/顺铂/贝伐珠单抗 IV/IP 方案与 GOG-172 中的紫杉醇/顺铂 IV/IP 方案在化疗部分非常相似，而使用的顺铂剂量更低（75mg/m² vs. 100mg/m²），与对照组比并没有改善 PFS/OS（表12）。^{724,870}因此，目前并不清楚较低剂量顺铂的 IV/IP 方案与 IV 给药方案相比能否带来好处。

在 IP 和 IV联合给药之前，必须告知患者，与单独使用 IV 化疗相比，联合方案的毒性增加（骨髓抑制、肾毒性、腹痛、神经病变、胃肠道毒性、代谢毒性和肝毒性）。适合接受 顺铂 IP 和紫杉醇 IP/IV方案的患者在开始治疗前应有正常的肾功能、合适的PS以应对 IP/IV 方案预期毒性，治疗之前没有可能会在化疗期间恶化的基础疾病，如先前存在的神经病变。

停止 IP 给药方案的因素包括导管并发症、恶心/呕吐/脱水和腹痛。⁸⁷⁶无法完成 IP 治疗的患者应接受 IV 治疗。专业护理可能有助于减少并发症。⁸⁷⁷在IP化疗前后给予 IV水化是预防某些毒性（恶心、呕吐、电解质失衡和代谢毒性）的有效策略。⁸⁷⁵在每个周期的顺铂IP化疗前、后，需给予足量的静脉输液以防止肾毒性。在各周期治疗完成后，应仔细监测患者的骨髓抑制、脱水、电解质丢失、终端器官毒性（如肾和肝损害）以及所有其他毒性。化疗后，患者通常需要在门诊进行静脉输液（5-7天）以预防或帮助治疗脱水。

新辅助化疗

在 NCCN 卵巢癌指南中，新辅助治疗是指术前为减少肿瘤负荷而给予的治疗（例如：药物和其他治疗）。NACT 后行IDS 是否获益仍存在争议（见下文）。^{480,694,878-885}

对于晚期上皮性卵巢癌，包括输卵管癌和原发性腹膜癌，初始治疗能够完全切除肉眼可见病灶并联合术后化疗的患者具有最好的生存结局。⁸⁶⁸因此，NCCN 指南推荐多数晚期患者的初始治疗包括恰当的减瘤术以及系统化疗。对于大多数临床考虑为晚期卵巢癌、输卵管或原发性腹膜癌患者，初始手术应包括全子宫和双附件切除、全面分期及减瘤术。^{13,541,588}如无手术禁忌症且不需保留生育功能、评估能够达到理想肿瘤细胞减灭术（残留病灶 <1cm [R1]，最好切净肉眼可见病灶 [R0]），那么PDS 是晚期患者治疗的首选。



由于高龄、虚弱、体能状态差、合并症或预估无法达到理想肿瘤细胞减灭术等不适合 PDS 的晚期患者，应考虑 NACT 和 IDS。NACT 的预期临床效果是为了改善治疗效果和/或达临床缓解，从而提高 IDS 达理想肿瘤细胞减灭术的可能性。接受 NACT 和 IDS 治疗的患者术后应给予辅助化疗。

比较 NACT 与传统治疗的随机临床试验

几项前瞻性随机试验比较了 NACT（IDS 联合术后化疗）与常规治疗（PDS 联合术后化疗；表14）。^{481-483,639,640}

这些临床试验主要集中于无法完全切除的FIGO IIIC-IV 期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者。如表14 所示，这几项临床试验中通常进行 3-4 周期的前期 NACT 化疗，随后进行以达理想肿瘤细胞减灭术为目标的 IDS，术后辅以 3-4 个周期化疗。

其中一些临床试验（如：EORTC 55971、⁴⁸³ SCORPION、⁶³⁹ JCOG0602⁴⁸²）仅在 NACT 后达疾病缓解或稳定的患者中进行 IDS，对照组为 PDS（以最大程度减瘤为目标）辅以术后 6-8 周期化疗的患者。这些临床试验中使用的化疗方案见表 15。^{481-483,639,640}

表 14. 比较 NACT+IDS 与 PDS 的随机对照试验

试验	患者 ^a	治疗臂	臂 A vs 臂 B			
			人数	手术结局	中位 PFS/OS (月)	安全性
EORTC 55971 NCIC-CTG OV13 NCT00003636 III 期 Vergote 2010 ⁴⁸³ N = 670	FIGO IIIC、IV 期： 76%、24% 低分化：41% ^b 入组标准： 活检组织学诊断 ^b	组1：NACT x 3 个周期 →IDS， 若缓解/SD →≥3 个周期化疗 →允许二探 组2：PDS →3 个周期化疗 →IDS（如缓解/SD 且 PDS 后残 留病灶>1cm） →≥3 个周期化疗 →允许二探	334 vs 336	手术时间，分钟： 中位数 180 vs 165 残留病灶： • R0：51% vs 19% • ≤1 cm：81% vs 42% 术 后 <28 天死亡：0.7% vs 2.5%	PFS： 12 vs. 12； NS OS： 30 vs. 29； P = .01 ^c	围手术期和术后 (<28 天) 3-4 级 AE (NCI CTC 2.0)： • 出血： 4.1% vs. 7.4% • 感染： 1.7% vs. 8.1% • 静脉并发症： 0 vs. 2.6%
CHORUS ISRCTN74802813 III 期 Kehoe 2015 ⁴⁸¹ N = 550	FIGO IIIC、IV 期： 72%、16% ^d 低分化：77% 入组标准：影像学 诊断，CA125:CEA >25 ^d	组1：NACT x 3 个周期 →IDS →3 个周期化疗 组2：PDS →3 个周期化疗 →IDS (PDS 后残留病灶>1cm) →3 个周期化疗	274 vs 276	手术时间，分钟： 中位数 120 vs. 120 残留病灶： • R0：39% vs. 17%； P = .0001 • <1cm：73% vs. 41%；P = .0001 住院时间 ≤14 天：93% vs. 80%；P < .0001 术后 < 28 天死亡： <1% vs. 6%；P = .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)	3-4 级 AE (CTCAE 3.0)： • 术后 (<28 天)： 14% vs. 24%； P = .007 • 化疗期间： 40% vs. 49%； P = .0654



试验	患者 ^a	治疗组	组A vs 组B			
			人数	手术结局	中位PFS/ OS, 月	安全性
SCORPION NCT01461850 Phase III Fagotti 2016 ^{639,886} N = 110	· FIGO IIIC、IV期：89%、11% ^f · 低分化： NR ^f · 入组标准： S-LPS诊断 ^f	组1：NACT 3–4 个周期 →IDS 如缓解/SD →共化疗6个周期 组2：PDS →6 个周期化疗	55 vs. 55	手术时间，分钟： 中位数275vs.451;P=.0001 残留病灶： · R0：58% vs. 46%； NS · ≤1 cm：85% vs. 91% 住院天数： 中位数 6 vs.12; P = .0001 术后≤30 天死亡： 0 vs 4%； NS PDS 与更广泛和复杂的手术和失血相关	NR	3-4级手术并发症（MSKCC系统）： · 术后≤30天： 6% vs. 53%； P= .0001 · 术后1-6个月： 0 vs. 15%； P = .004 · 与化疗相关的3-4 级AE (NCI CTC 2.0)： 36% vs. 43%； NS
JCOG0602 Phase III Onda 2016 ⁴⁸² N = 301	· FIGO III、IV期： 68%，32% (IIIC期 NR) · 低分化：NR · 入组标准：影像学联合细胞学诊断 ^h CA-125 >200 U/mL，CEA <20 ng/mL	组1：NACT x 4 个周期 →IDS 如缓解/SD →4个周期化疗 组2：PDS →化疗4个周期 →IDS（如果 PDS ⁱ 后残留病灶>1 cm） →4个周期化疗	152 vs. 149	手术时间，分钟： 中位数 273 vs. 341;P<.001 ⁱ 残留病灶： · R0：55% vs. 31% · <1 cm：71% vs. 63% ⁱ 手术相关死亡： 0 vs. 0.7%； NS PDS 与更广泛的手术和血液/腹水丢失有关	NR	3-4级AE (CTCAE 3.0)： · 手术后： 5% vs. 15%； P = .005 · 化疗的前半程： 18% vs. 20%； NS · 化疗后半程： 12% vs. 9%； NS
Liu 2017 ⁶⁴⁰ N = 108	· FIGO III、IV期： 68%，32% · 2-3 级：55% · 入组标准：影像学诊断，血清CA-125；经LPS活检或开腹手术证实	组1：NACT IP/IV 2个周期 →IDS →IV化疗 6个周期 组2：PDS →IV化疗 6–8个周期	58 vs. 50	手术时间，小时： 2.36 vs. 3.63； P < .001 满意细胞减灭术： 74% vs. 46%； P = .0054 PDS失血更多 (P < .001)	PFS： 26 vs. 22； NS OS： 62 vs. 51； NS ⁱ	化疗副作用（III-IV度）：NS

缩写：AE：不良事件； CA-125：糖蛋白抗原125； CEA：癌胚抗原； HR：风险比； IP：腹腔内； IV：静脉； IDS：间歇性肿瘤细胞减灭术； LPS：腹腔镜手术； MSKCC：纪念斯隆凯特琳癌症中心； NACT：新辅助化疗； NS：没有显著差异（组之间）； NR：未报告； OS：总生存期； PDS：初始肿瘤细胞减灭术； PFS：无进展生存期； R0：切除全部肉眼可见病灶； SD：疾病稳定； S-LPS：腹腔镜分期手术



^a 所有临床试验均纳入卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者，病理类型包括：浆液性、黏液性、透明细胞癌、子宫内膜样、未分化或混合性癌。SCORPION排除了交界性组织学的患者。

^b EORTC55971 中，41% 患者的组织学分级不详。分期和肿瘤类型需由活检（影像引导下、腹腔镜检查或开腹手术）证实。如果没有活检标本，在某些特定情况下可采用FNA（针刺细胞学检查）：盆腔卵巢包块、盆腔外转移>2 cm、区域淋巴结转移、IV期证据或 CA-125:CEA>25。如果血清 CA-125:CEA ≤25，钡灌肠或结肠镜、胃镜和钼靶必须为阴性。

^c EORTC55971 试验中OS的P值用于非劣性评价。后线亚组分析显示：具有不同FIGO 分期、WHO 一般状况评分、组织学类型以及是否存在胸水患者的OS均不存在治疗相关性差异。⁴⁸³亚组分析表明病变广泛者（IV 期伴转移病灶最大直径 >45 mm或 IVB 期）行NACT具有更好的OS，病变范围较小者（III 期，≤45mm）行PDS具有更好的 OS，病变程度介于二者之间（IIIC 期，>45 mm；或 IVA 期）的患者OS 没有治疗相关性差异。^{583,887}

^d CHORUS 试验纳入影像学/临床检查评估为 FIGO III-IV 期的患者，但只有 96% 的患者术后确诊为III-IV期，其余为II期或分期不详。对于 CA-125:CEA <25 (2%) 的患者，必须通过影像学排除胃肠道恶性肿瘤。只有 NACT 组的患者在治疗前进行了组织学/细胞学诊断，NACT 组用于组织学/细胞学确诊的方法包括：腹腔镜检查 (16%)、影像引导下组织活检 (42%) 和病灶/积液的细胞学检查 (FNA 41%)。

^e CHORUS 的亚组分析表明，两个治疗组中手术残留病灶是OS 的预后因素，后线亚组分析表明，OS在不同年龄、肿瘤分期、肿瘤大小（手术前）、一般状况评分或化疗方案（单药卡铂 vs. 卡铂/紫杉醇）亚组中无治疗相关性差异。

^f SCORPION纳入的IV 期患者需要具有胸腔积液或任何可切除的病灶。所有患者需具有 8-12分的预测指数并且没有肠系膜挛缩。所有患者均经 S-LPS 进行组织学确诊和肿瘤负荷（预测指数）评估。虽然没有报告低分化病理类型患者的比例，然而97%具有由 Kurman 和 Shih描述⁸⁸⁸的II 型组织学，其中包括高级别浆液性癌、未分化癌和恶性混合间叶性肿瘤（癌肉瘤）。

^g 在 SCORPION 中，PDS与较多的上腹部手术操作 (P = .0001)、手术复杂性 (P = .0001)、失血量 (P = .003) 以及术后开始化疗的时间 (P = .0001) 相关。

^h JCOG0602 试验入组不需要组织学病理确认，诊断基于腹腔、胸腔积液或穿刺细胞学检查以及影像学检查。

ⁱ 在 JCOG0602 中，PDS 后残留病灶 >1 cm 的对照组患者可进行 IDS；如果PDS 无法切除子宫、附件或大网膜，除非疾病进展，否则必须进行IDS。在完成术后4 个周期化疗的128名对照组患者中，49 名进行了IDS。此表陈列了所有手术结局，PDS 组进行腹主动脉旁和盆腔淋巴结切除术 (P < .001, P < .001)、腹腔脏器和远处转移病灶切除 (P = .012, P = .017)、输注白蛋白或新鲜冷冻血浆 (FFP)/血浆蛋白组分 (PPF)/白蛋白 (P < .001, P < .001)的比率更高，失血量更多 (P < .001)。

^j Liu 等 (2017⁶⁴⁰) 的研究指出以下是NACT组患者OS的影响因素：肿瘤分期 (III vs. IV期)、组织学分级 (1级 vs. 2级 vs. 3级)、残留病灶大小 (≤1 cm vs. >1 cm) 和化疗周期数。

尽管这些试验结果存在部分不一致，但总体结果表明，NACT 患者的手术结局有所改善（例如：手术时间更短、失血更少、严重手术并发症或手术相关AE更少、住院时间更短）、实现理想肿瘤细胞减灭术所需的手术范围和复杂性较低、术后死亡风险较低（表14）。⁴⁸¹⁻

^{483,639,640} 大多数临床试验发现 NACT 增加了实现理想肿瘤细胞减灭术和/或切除肉眼可见病灶的可能性 (R0)。

尽管 NACT 可改善手术结局和降低术后病灶残留，但与传统治疗相比PFS 和 OS 并没有显著差异（表14）。一些临床试验进行了后线分析以确定NACT患者是否存在可以改善PFS或OS的亚组。尽管CHORUS的分析未发现PFS或OS治疗依赖性差异的任何亚组，但EORTC 55971 以及EORTC 55971和CHORUS 的汇总分析表明，



对于病变广泛的患者，NACT（IDS 和辅助化疗）可能会改善 PFS 和/或OS，但对病变波及范围较小者进行常规治疗（PDS 联合术后化疗）具有更好的PFS 和/或OS。^{583,887,889}

重要的是，其中一些试验（如：EORTC 55971、CHORUS）中两个治疗组的中位 PFS 和 OS（表 14）均低于随机试验中报道的接受 PDS 及术后 IV 化疗的晚期患者（平均OS：美国约 50 个月）。^{724,890} 尽管国际临床试验中的中位OS比美国试验中进行常规治疗（如：PDS 联合化疗）患者的OS低20个月，但这种差异可能是NACT组纳入了高危患者（不包括 IIIB 期及更早期分期的患者）。

NACT 患者的选择

根据表14中显示的随机试验结果，NCCN 指南建议对肿瘤负荷大，不太可能达理想肿瘤细胞减灭术的患者进行新辅助治疗。对于经妇科肿瘤医生评估可达理想肿瘤细胞减灭术的患者，专家组认为目前的证据不足以证明 NACT 是一种治疗选择。在选择进行NACT和IDS的患者时，应考虑原发肿瘤的病理类型和其对初始化疗可能的敏感度。NACT不适用于非上皮性肿瘤（例如：性索-间质或生殖细胞肿瘤）以及病灶明显局限于卵巢的患者。对于不适合手术的患者，例如：体能评分较差的患者，也可以考虑 NACT，以期减少肿瘤负荷，从而降低围手术期风险。虽然与其他随机试验一样未观察到PFS或OS的改善，但表14（Liu 2017⁶⁴⁰）中至少一项随机试验表明，在 III/IV 期的老年患者中，NACT提高了肿瘤细胞减灭术的成功率和其他手术结局（减少手术时间

和失血量）。

NCCN 对 NACT 检查和患者选择的推荐与表14 中的随机对照试验中使用的纳入标准和方案一致。这些试验中，术前评估和减瘤手术由妇科肿瘤医生进行；一些试验对外科医生有额外的要求以确保其有足够的经验进行手术。^{481-483,639,640} 与 SGO 和 ASCO 的建议一致，⁴⁸⁰ NCCN 卵巢癌专家组强调，应由妇科肿瘤医生来确定获取组织学确诊及评估病变范围的方法。

表14 中的大多数试验都需要根据影像学和活检标本的组织学或腹腔、胸腔积液的细胞学来明确分期和诊断。一些试验根据血清 CA-125 和 CEA 水平制定了额外的入组标准，有些试验需要额外的诊断方法来排除其他类型的恶性肿瘤。其中一项试验 (SCORPION) 需要腹腔镜检查来评估病变范围和病灶的可切除性，表14 中显示的其他随机试验也经常使用腹腔镜检查。其中几项试验的报道指出，一些患者的组织学类型和分期在活检或腹腔镜评估后进行了改变，有时在减瘤手术后进行了改变。^{481-483,639} NCCN 指南推荐基于肿瘤组织进行病理学肿瘤亚型诊断。如无法获取活检组织，可以使用腹腔或胸腔积液的细胞检查学结合 CA125:CEA >25进行诊断。^{478,479,481,891} 虽然可以通过多种方法获得活检标本，也可以使用微创技术，腹腔镜检查在获得活检标本的同时可以更准确地评估是否可以实现理想肿瘤细胞减灭术。



胚系和/或体系 BRCA1 和 BRCA2 状态可为后续的维持治疗选择提供依据，因此，所有经组织学确诊的卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者都应接受遗传风险评估以及胚系和体系基因检测。如无 BRCA1/2 突变也可考虑同源重组缺陷检测，其可为一线化疗后 PARP 抑制剂维持治疗是否获益提供依据（2B类）。然而，不应因遗传咨询而延迟治疗，因为延迟治疗影响预后。^{528,529} 见上文分子检测部分。

NACT化疗方案的选择

已有多项NACT和IDS及术后化疗的临床试验采用铂类为基础的化疗。表14中的所有随机试验均使用铂类为基础的联

合化疗或单药化疗（表15）。在卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的前瞻性试验中采用的其他化疗方案见表16。⁸⁹²⁻⁸⁹⁷ 对于表15和表16中的大多数临床试验中，NACT和术后化疗使用了相同的化疗方案。接受不同NACT化疗方案（如：PRIMOVAR-1、GEICO 1205/NOVA、ANTHALYA、OV21/PETROC）的前瞻性临床试验，尚未证明任何一种方案在手术结局、PFS或OS方面具有优越性。（表16）^{893,895-897} 鉴于在前瞻性试验中多种化疗方案的使用，且并没有数据表明应排除或首选特定方案，NCCN指南提供了NACT患者术前和/或术后可选择的方案列表（表17），包括推荐用于II-IV期高级别浆液性癌常规治疗的所有IV方案（如：PDS术后化疗）。

表 15. 在比较 NACT + IDS 与 PDS 的前瞻性随机试验中使用的新辅助化疗方案^{a,b}

试验	化疗方案选项	方式	周期长度, 周	接受治疗的患者, n (占总人群的百分比)	
				NACT组	PDS组
EORTC 55971 ⁴⁸³	铂-紫杉烷, 推荐选项: • 紫杉醇 135 mg/m ² + 顺铂 75 mg/m ² • 紫杉醇 175 mg/m ² + 顺铂 75 mg/m ² • 紫杉醇 175 mg/m ² + 卡铂 AUC 5	IV	3	283 (88%)	243 (78%)
	铂单药: • 顺铂 ≥75 mg/m ² • 卡铂 AUC ≥5	IV	3	20 (6%)	25 (8%)
	其他	NR	NR	19 (6%)	21 (7%)
CHORUS ⁴⁸¹	卡铂 AUC 5–6 + 紫杉醇 175 mg/m ²	NR	3	178 (70%)	138 (61%)
	替代卡铂组合	NR	3	1 (<1%)	0
	卡铂 AUC 5-6	NR	3	75 (30%)	89 (39%)
SCORPION ⁶³⁹	卡铂 AUC 5 + 紫杉醇 175 mg/m ²	IV	3	29 (56%)	31 (61%)
	卡铂 AUC 5 + 紫杉醇 175 mg/m ² + 贝伐珠单抗	IV	3	20 (39%)	14 (27%)
	卡铂+紫杉醇	IV	1	3 (6%)	5 (10%)
	卡铂	IV	3	20 (6%)	1 (2%)
JCOG0602 ⁴⁸²	紫杉醇 175 mg/m ² + 卡铂 AUC 6	IV	3	0	138
Liu 2017 ⁶⁶⁰	IDS 前: 顺铂 75 mg/m ² IP + 多西他赛 75 mg/m ² IV	IP/IV	3	158	0
	IDS 后: 顺铂 75 mg/m ² IV + 多西他赛 75 mg/m ² IV	IV	3	58	50

缩写: AUC: 线下面积; IDS: 间歇性肿瘤细胞减灭术; IP: 腹腔内; IV: 静脉内; NACT: 新辅助化疗; NR: 未报告; PDS: 初始肿瘤细胞减灭术。

^a 表14 中列出的试验。

^b 所有这些试验都包括 NACT 后进行 IDS (以最大程度减瘤为目标) 联合术后系统治疗 (规定的周期数) 的治疗方案。如无特指, 新辅助治疗和术后使用相同的化疗方案。在一些试验中, 只有满足特定标准的患者才允许进行 IDS 和/或术后化疗。



表 16. 其他前瞻性试验中的 NACT 方案

试验	III/IV期 (%)	化疗方案 ^a	方式	长度 (周)	周期数		患者 (n)	残留病灶		PFS (mo)	OS (mo)
					IDS前	IDS后		R0	≤1cm		
SWOG S0009 (NCT00008138) II期, 单臂 Tiersten 2009 ⁸⁹²	74/26 ^b	IDS 前: 紫杉醇 175 mg/m ² + 卡铂 AUC 6 IDS 后: 紫杉醇 175 mg/m ² IV 第 1 天 + 卡铂 AUC 5 IP 第 1 天 + 紫杉醇 60 mg/m ² IP 第 8 天	IV IP/ IV	3 4	3 --	-- 6	58 ^c	NR	45%	21	32
PRIMOVAR-1 (NCT00551577) II期, R Polcher 2009 ⁸⁹³	73/27 ^d	组1: 卡铂 AUC 5 + 多西他赛 75 mg/m ² 组2: 卡铂 AUC 5 + 多西他赛 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) IV期 Daniele 2017 ⁸⁹⁴	75/24 ^e	卡铂 AUC 5 + 紫杉醇 175 mg/m ² + 贝伐珠单抗 15 mg/kg; 后续贝伐珠单抗 单药维持 (仅IDS后使用)	N R	3	~3	共6个; ≤16	74	64%	87%	NR	NR
GEICO 1205/NOVA (NCT01847677) II期, R, OL Garcia ASCO 2017 ⁸⁹⁵ Garcia, 2019 ⁸⁹⁸	66/34	组1: IDS 前: 卡铂 AUC 6 + 紫杉醇 175 mg/m ² IDS 后: 卡铂 AUC 6 + 紫杉醇 175 mg/m ² + 贝伐珠单抗 15 mg/kg; 后续贝伐珠单抗 单药维持 15 mg/kg 组2: IDS 前: 卡铂 AUC 6 + 紫杉醇 175 mg/m ² + 贝伐珠单抗 15 mg/kg IDS 后: 卡铂 AUC 6 + 紫杉醇 175 mg/m ² + 贝伐珠单抗 15 mg/kg; 后续贝伐珠单抗 单药维持 15 mg/kg	IV	3	4	3; ≤15 mo	33	NR	64%	20.1	NR
			IV	3	4 ^f	3; ≤15 mo	35	NR	66%NS	20.4 NS	NR
ANTHALYA (NCT01739218) II期, OL, R Rouzier 2017 ⁸⁹⁶	70/30 ^d	组1: 卡铂 AUC 5 + 紫杉醇 175 mg/m ² 组2: 卡铂 AUC 5 + 紫杉醇 175 mg/m ² + 贝伐珠单抗 15 mg/kg; 后续贝伐珠单抗 单药维持 (仅IDS使用)	IV IV	3 3	4 4 ^f	4 4 ^f ; 18	37 58	51% 59%	NR NR	NR NR	NR NR



试验	III/IV期(%)	化疗方案 ^a	方式	长度 (周)			患者 (n)			PFS (mo)	OS (mo)
					IDS前	IDS后		R0	≤1cm		
OV21/PETROC (NCT00993655) Phase II, RCT Provencher 2018 ⁸⁹⁷	86/13 ^h	在IDS之前,所有组:铂类为基础, 具体未指定 ⁱ 在IDS之后的选项: 组1: 紫杉醇 135 mg/m ² IV 第1天+卡 铂AUC 5/6 IV 第1天+紫杉醇 60 mg/m ² IV 第8天 组2: 紫杉醇 135 mg/m ² IV 第1天 顺 铂 75 mg/m ² IP 第1天+紫杉醇 60 mg/m ² IP 第8天 组3: 紫杉醇 135 mg/m ² IV 第1天+卡 铂AUC 5/6 IP 第1天+紫杉醇 60 mg/m ² IP 第8天	IV		3-4 ⁱ	--					
			IV	3	-- ^j	3	95	-- ^j	-- ^j	11.3 ⁱ	38.1 ⁱ
			IP/IV	3	-- ^j	3	72	-- ^j	-- ^j	NR	NR
			IP/IV	3	-- ^j	3	92	-- ^j	-- ^j	12.5 ⁱ NS	59.3 ⁱ

缩写: AUC: 曲线下面积; IDS: 间歇性肿瘤细胞减灭术; IP: 腹腔内; IV: 静脉内; mo: 月; NACT: 新辅助化疗; NR: 未报告; NS: 两组间无显著差异; OL: 开放标签; OS 总生存期; PFS 无进展生存期; R: 随机; R0: 无肉眼可见残留病灶; RCT: 随机对照试验; wks: 周。

^a 所有这些试验方案包括NACT (规定的周期数 [IDS 前的周期数]) 后 IDS (以最大程度减瘤为目标) 联合术后系统治疗 (规定的周期数 [IDS 之后的周期数])。如无特指, 新辅助治疗和术后使用相同的化疗方案, 并且在每个周期的第 1 天给药。在一些试验中, 只有满足特定标准的患者才允许进行 IDS 和/或术后化疗。

^b 在 SWOG S0009 中, III期患者需要有巨大盆腔包块和/或腹部包块和/或恶性胸腔积液; IV期患者需有恶性胸腔积液。

^c 在 SWOG S0009 中, 58名患者符合NACT的条件, 45名患者完成了NACT。CA-125下降≥50% 方可进行IDS, 因此36人进行了IDS。只对达理想肿瘤细胞减灭术 (<1 cm 和恶性胸腔积液消退) 的患者进行了术后化疗, 因此只有26人接受了术后化疗, 18人完成了计划治疗。表中显示的病灶残留率、PFS和OS基于进行NACT的患者总数。IDS达满意细胞减灭术并进行术后IP/IV化疗的患者, 中位PFS和OS分别为29和34个月。

^d PRIMOVAR-1 和 ANTHALYA中所有 III 期患者均为 IIIC 期。

^e MITO-16A-MaNGO OV2A中所有 III 期疾病患者均为 IIIB/C 期。

^f 在 GEICO 1205/NOVA试验的贝伐珠单抗组中, IDS 前的化疗包括至少3个周期的贝伐珠单抗。在ANTHALYA的贝伐珠单抗组中, 化疗第1-3周期和第6-8周期包含贝伐珠单抗。

^g ASCO GEICO 1205/NOVA摘要报告了“满意手术率”, 但没有定义满意手术。

^h 在 OV21/PETROC中, <1% 和 1% 的患者为 IIB期和 IIC期。所有 III期患者均为IIIB/C期。所有 IV期患者均为 IVA期。

ⁱ 在OV21/PETROC中, 患者需进行3-4个周期的铂类为基础的IV NACT (方案细节未报告), 随后进行IDS达满意减瘤 (<1cm), IDS后随机分组来评估PFS和OS。研究尚未完成, 因此无法比较OS。



表 17. NCCN 卵巢癌指南：NACT 和 IDS 后辅助化疗的推荐方案

选项 ^a	周期长度(周)	# 周期数 ^b	
		IDS前	IDS后
IP/IV 方案 ^c （仅辅助化疗）			
满意减瘤的 II-III期：紫杉醇 135 mg/m ² IV 第 1 天；顺铂 75–100 mg/m ² IP 第 2 天，IV 紫杉醇后；紫杉醇 60 mg/m ² IP 第 8 天	3	NR	≥3
紫杉醇 135 mg/m ² IV 第 1 天，卡铂 AUC 6 IP 第 1 天，紫杉醇 60 mg/m ² IP 第 8 天	3	NR	≥3
IV方案（新辅助化疗和辅助化疗）			
紫杉醇 175 mg/m ² + 卡铂 AUC 5–6 第 1 天	3	3-6	≥3
剂量密集型紫杉醇 80 mg/m ² 第 1、8 和 15 天 + 卡铂 AUC 5–6 第 1 天	3	3-6	≥3
紫杉醇 60 mg/m ² + 卡铂 AUC 2	1	3-6	≥3
多西他赛 60–75 mg/m ² + 卡铂 AUC 5–6 第 1 天	3	3-6	≥3
卡铂 AUC 5 + 聚乙二醇化脂质体多柔比星 30 mg/m ²	4	3-6	≥3
ICON-7：紫杉醇 175 mg/m ² + 卡铂 AUC 5–6 + 贝伐珠单抗 7.5 mg/kg 第 1 天	3	3-6 ^d	CT: ≥3, Bev: ≤15
GOG-218：紫杉醇 175 mg/m ² + 卡铂 AUC 6 第 1 天，从第 2 周期的第 1 天开始，贝伐珠单抗 15 mg/kg	3	3-6 ^d	CT: ≥3, Bev: ≤22
>70岁的个体和合并症患者（仅辅助化疗）的IV方案			
卡铂 AUC 5	3	NR	≥3
紫杉醇 135 mg/m ² + 卡铂 AUC 5	3	NR	≥3
紫杉醇 60 mg/m ² + 卡铂 AUC 2	1	NR	≥3

缩写：AUC：曲线下面积；bev：贝伐珠单抗；CT：化疗；IDS：间歇性肿瘤细胞减灭术；IP：腹腔内；IV：静脉内；NACT：新辅助化疗；NR：在特定情况下不推荐选择的方案

^a 列出的所有选项均为 2A 类证据。

^b 对于所有推荐在 IDS 前使用的方案，首选推荐 3 个 NACT 周期后进行手术；然而，根据妇科肿瘤医生的临床判断，可以在 4-6 个周期后进行手术。推荐共进行 ≥6 个周期的治疗，IDS 后至少进行 3 个周期的辅助化疗。

^c 在新辅助化疗和 IDS 后使用 IP 化疗的数据有限。

^d 由于可能影响术后愈合，在 IDS 前应谨慎使用含有贝伐珠单抗的方案。在 IDS 前需停用贝伐珠单抗 6 周。

NACT 患者使用含贝伐珠单抗的方案

几项前瞻性试验研究铂类为基础的化疗联合贝伐珠单抗是否会改善 NACT 患者的预后。尽管 GEICO1205/NOVA 的初步结果显示，在标准卡铂/紫杉醇方案中加入贝伐单

抗并没有显著改变 NACT（IDS 之前）的 CR 率、“满意手术”率或 PFS，但包括贝伐珠单抗组发生 3-4 级 AE 的比例显著降低（70% vs. 42%，P = .026）。⁸⁹⁵



ALTHALYA试验使用了相似的卡铂/紫杉醇方案，与未使用贝伐珠单抗的患者相比，使用贝伐珠单抗治疗的患者3-5级AE发生率并无显著差异（63% vs 62%）。⁸⁹⁶ ALTHALYA的结果还显示，IDS前的CR率、IDS后无肉眼可见病灶残留的患者比例及手术结局（手术时间、住院时间、重症监护室的住院时间、输血频率和术后并发症发生率）在使用和未使用贝伐珠单抗治疗组之间没有显著差异。⁸⁹⁶ 综上所述，这些试验的结果表明，虽然联合贝伐珠单抗在内的铂类方案对NACT患者具有可接受的安全性，但需要更多数据来确定联合贝伐珠单抗是否会改善PFS。NCCN指南纳入两种联合贝伐珠单抗的方案作为NACT和IDS后化疗的选择（表17）。需要注意的是，表15和表16中所有允许在NACT中使用贝伐珠单抗的前瞻性试验在IDS之前（有时是IDS后）都有一个间隔期，通常至少为28天。^{639,894-896} 由于可能会影响术后愈合，因此在IDS前应谨慎使用贝伐珠单抗。如果新辅助治疗中使用了贝伐珠单抗，则应至少停用贝伐珠单抗6周后进行IDS。

NACT患者的腹腔/静脉给药方案

几项试验探索了IP/IV化疗在NACT患者中的使用。SWOG S0009和OV21/PETROC试验对使用铂类为基础的NACT化疗后进行IDS且达理想肿瘤细胞减灭术的患者术后辅助IP/IV化疗进行研究。^{892,897} 在SWOG S0009试验中，对NACT期间CA-125水平下降达50%及以上且达到满意的IDS（残留病灶<1cm和恶性胸水消退）的患者术后辅助IP/IV化疗、中位PFS（29个月）和OS（34个月）与其他使用IV方案的临床试验相比更具优势（表16）。⁸⁹² 为了确定NACT患者术后IP/IV化疗相比较IV化疗是否能改善结局，OV21/PETROC试验对

接受铂类IV NACT（3-4个周期）和IDS达理想肿瘤细胞减灭术的患者进行了三种不同术后化疗方案的比较（表16）。⁸⁹⁷ 尽管前9个月（从随机化开始）的疾病进展或死亡趋势在卡铂/紫杉醇IP/IV化疗（第3组，24.5%）组优于顺铂/紫杉醇IP/IV化疗（第2组，34.7%）或卡铂/紫杉醇IV化疗（第1组，38.6%），之后的结果（中位随访33个月）显示IP/IV化疗与IV化疗的中位PFS没有差异（表16）。2年的OS率也没有显著差异（第1组和第3组分别为74%和81%）。⁸⁹⁷

基于这些结果，NCCN指南纳入了顺铂/紫杉醇IP/IV化疗和卡铂/紫杉醇IP/IV化疗作为NACT和IDS患者的术后治疗选择（表17）。鉴于OV21/PETROC缺乏生存改善数据支持，需要更多数据来确定术后IP化疗是否能使进行NACT和IDS的患者临床获益。最近III期随机对照试验GOG-0252对晚期患者PDS术后IP化疗的临床价值提出了质疑。⁸⁷⁰ 尽管较早的试验显示与IV化疗相比，IP化疗与能够改善PFS和/或OS，^{724,863,864,868} 但GOG-0252的研究结果并未发现生存获益。⁸⁷⁰ 然而，与之前的试验不同，GOG-0252中使用的所有方案均联合贝伐珠单抗，这可能会抵消IP化疗给药的效果。

IDS前后化疗周期数

如表16所示，II期随机试验PRIMOVAR-1的结果表明，使用3或2个周期的NACT化疗并不影响化疗反应率、IDS中所达到的肿瘤细胞减灭程度、手术时间、手术的复杂程度或PFS、OS。⁸⁹³ 尽管如此，因为大多数



随机试验在IDS之前使用了3到4个周期化疗（表15和表16），NCCN指南推荐IDS前进行3到4个周期的NACT，但是根据妇科肿瘤医生的判断也可在4到6个周期后进行手术。

在进行3到4个周期NACT后，应由妇科肿瘤医生对患者进行评估，以确定是否能达理想肿瘤细胞减灭术。对于NACT反应良好并且可能达到理想肿瘤细胞减灭术的患者，应进行IDS并完成子宫切除术/双附件切除术和肿瘤细胞减灭术。NACT 3到4个周期后疾病稳定的患者可以考虑IDS（完成子宫切除术/双附件切除和肿瘤细胞减灭术），但也应选择：1) 转为持续/复发性疾病的治疗；或2) 继续NACT治疗（共≥6个周期），然后重新评估以确定是否进行IDS（完成子宫切除术/双附件切除和肿瘤细胞减灭术）或转为持续性/复发性疾病治疗。继续超过6个周期的NACT通常用于可耐受化疗并有可能实现疾病缓解的患者，例如CA-125持续下降的患者。NACT期间疾病进展的患者应转为持续/复发性疾病的治疗。

大多数NACT的试验在IDS后使用至少3个周期的辅助化疗，或建议总周期数应为6至8周期（表14、15和16）。NCCN指南建议，无论NACT的周期数，IDS之后都应进行辅助化疗。对于所有NACT后进行IDS的患者，推荐至少6个周期的化疗，包括IDS术后至少3个周期的辅助化疗。疾病稳定且化疗耐受的患者可以进行6个周期以上的化疗。

浸润性上皮性卵巢癌新辅助化疗后间歇性肿瘤细胞减灭术

分析多项前瞻性试验的数据，NACT加IDS后残留病灶范围是PFS和OS的预后因素。^{481,483,640,893}如表14、15和16所示，在这些研究中，45%~91%的患者手术达到了满意减灭，30%~59%的患者完全切除了肉眼可见肿瘤。因此，与初始肿瘤细胞减灭术一样，应尽一切努力在IDS中完全切除包括腹腔、盆腔和腹膜后的所有肉眼可见病灶（R0）。NCCN推荐的IDS步骤与表14、15和16中列出的研究中使用的相同，^{481-483,639,892-894,896}也与PDS推荐的步骤类似。如前所述，这些研究要求有经验的妇科肿瘤医师进行术前评估并实施IDS。^{481,483,639,896}有些NCCN专家组成员使用在线外科风险计算器来评估那些因内科情况选择NACT（而非PDS）的患者接受IDS是否安全。如修正查尔森合并症指数（<2分）、⁸⁹⁹⁻⁹⁰³ASA体格状态分级系统（<3分）、⁹⁰⁴⁻⁹⁰⁶埃德蒙顿虚弱量表（<3分）、⁹⁰⁷和ACS NSQIP外科风险计算器等。⁹⁰⁸⁻⁹¹⁰推荐由妇科肿瘤医师评估并实施手术。对于大多数患者而言，IDS应采用腹部中线纵行切口的开放手术进行。仅少数患者可选择微创技术。如采用微创手术无法达到满意减瘤的患者应中转为开腹手术。在IDS之前，如果考虑后续进行腹腔化疗，应告知患者有关腹腔化疗泵埋置的相关事宜。



IDS应包括全子宫切除术和BSO，并进行全面分期。仔细检查所有腹膜表面，对任何怀疑有转移的腹膜表面或粘连应进行切除或活检。切除可疑和/或增大的淋巴结。初诊时发现有可能有潜在转移可能的淋巴结，即使目前没有可疑或肿大，也应考虑切除。切除大网膜，必要时，可行肠切除术和/或阑尾切除术、膈肌表面或其他部位的腹膜剥离术、脾切除术、部分膀胱切除术和/或输尿管膀胱造口术、部分肝切除术、部分胃切除术、胆囊切除术和/或远端胰腺切除术等。

IDS时进行腹腔热灌注化疗

腹腔热灌注化疗 (HIPEC) 是一种把化疗药物加到加热的溶液里灌注到整个腹腔内的技术。基本原理是热量可以增加化疗药物在腹膜表面的渗透性，并通过抑制 DNA 损伤的修复来增加肿瘤细胞对化疗的敏感性。⁹¹¹⁻⁹¹³ 因为术后 IP/IV 化疗存在输注不便和一些相关毒性，促使研究人员希望明确 HIPEC 是否可以提高安全性和生活质量。尽管体温的升高可能会有潜在的风险，但目前的技术已可以做到只升高腹腔内温度，而把对身体其余部分的温度上升降至最低。

在过去的几十年中，一些随机研究（表18）⁹¹⁴⁻⁹¹⁷ 和许多前瞻性非随机研究⁹¹⁸⁻⁹³¹ 报道了HIPEC在卵巢癌患者中的应用。多年来，HIPEC技术持续发展以减少术中、术后并发症。在这些前瞻性研究中，“开放”和“封闭”两种腹腔灌注技术均被开发和检验。^{914,915,917-931} 使用的HIPEC方案通常用加热的溶液灌注化疗 60或90分钟

（取决于使用的药物和剂量），使腹腔内温度达到 41°C 至 43°C。⁹¹⁴⁻⁹³¹ 肿瘤细胞减灭术加 HIPEC 的持续时间和安全性在各研究中有所差异，整个治疗过程的中位时间为 300 至 600 分钟，中位住院时间为 8 至 24 天。^{917-924,926-931} 失血过多较常见，在一些研究中，超过一半的患者需要输血。术中和术后死亡率（手术后 30 天内）为 0% 到 7%。^{918-925,927} 最近的几项研究都没有报告与此相关的死亡发生。⁹²⁹⁻⁹³¹ 手术并发症的发生率在各研究中差异较大，主要/严重并发症（手术后 30 天内）的发生率在 9% 至 40% 之间。^{918-927,929,930} 有一个中心的研究报告称，近年来并发症发生与该中心刚开始实施 IDS+HIPEC 时相比有明显下降。^{920,932} 这些研究中观察到的常见主要/严重并发症包括各种类型的瘘、脓肿和感染（例如，伤口感染、败血症、肺炎、深静脉导管相关感染、腹腔内感染）、手术切口愈合不良、肠穿孔、肠梗阻、出血、静脉血栓栓塞、心肌梗塞、胸腔积液、气胸和肾功能衰竭/功能不全。^{914,919-923,925,927,928,930,933} 多项研究报告，需行再次手术处理并发症。^{914,920,921,924,926,927,929,930,933,934}

鉴于 HIPEC 相关的风险，前瞻性研究主要关注腹腔内肿瘤负荷较大（诊断为 FIGO III-IV 期，或复发癌），尤其是存在腹膜播散型癌的患者，即便切除了肉眼可见病灶，仍有广泛镜下残留病变的风险，在减瘤术后立即行 HIPEC（作为同一手术的一部分）。与术后腹腔化疗相比，术中腹腔给药可能可以更好地在腹腔内分布，因为



彼时尚未形成粘连。肿瘤较局限的患者，由于减瘤术后存在广泛镜下残留的风险不高，潜在获益并不能超过这种治疗带来的风险，故不在此列。存在腹腔外远处转移的患者也经常被HIPEC的研究排除，因为腹腔化疗无法作用于腹腔外的病灶。

仅少数III期前瞻性对照研究评估了HIPEC是否能改善晚期卵巢癌患者的治疗结局（总结在表18中）。其中最新和规模最大（n = 245）的M06OVH-OVHIPEC研究结果提示，对于因腹腔内病灶广泛或不满意的PDS而接受NACT的FIGO III期原发性卵巢上皮癌、输卵管癌或腹膜癌患者，HIPEC改善了肿瘤无复发生存期和OS。⁹¹⁷虽然肿瘤细胞减灭术 + HIPEC的总手术时间比单行肿瘤细胞减灭术要长，但HIPEC似乎对住院时间（中位数，10天 vs. 8天）或术后静脉化疗的用药（即开始时间，所有3个周期的完成率）没有明显的影响。最重要的是，两组之间的毒副反应的发生率没有显著差异（3-4级毒副反应发生率：27% vs 25%），两组间健康相关的生活质量指标也没有差异。

因为这些阳性结果，目前NCCN指南建议接受NACT的III期卵巢癌患者在实施IDS时可以考虑选择HIPEC治疗。与临床研究要求患者在3个周期NACT后疾病缓解或稳定，且患者术后需接受化疗（3个周期）类似，NCCN指南推荐HIPEC作为NACT（最好3个周期，也允许4-6个周期）后疾病缓解或稳定患者的一种治疗选择。并建议所有接受NACT和IDS（±HIPEC）治疗的患者接受术后化疗。M06OVH OVHIPEC的分析表明，HIPEC的效果在各亚组中是一致的（例如，年龄、肿瘤类型、既往手术史、疾病范围、手术前腹腔镜检查）。因此，

NCCN指南指出，HIPEC可以考虑用于所有接受NACT和IDS的III期患者，对患者的选择没有任何进一步要求。重要的是，根据一项随机对照试验的初步结果，不建议将HIPEC用于接受PDS（无NACT）治疗的患者，该试验表明对于PDS或NACT + IDS达到满意减瘤（<1cm残留）的患者人群，HIPEC并未带来PFS或OS的获益（表18）。⁹³⁹然而，在接受NACT和IDS的亚组中，长期随访提示HIPEC有改善PFS和OS的趋势。⁹¹⁶

在大多数针对HIPEC的前瞻性研究中，HIPEC之前的手术以最大限度切除肿瘤（R0切除）为目标，包括TAH/BSO、大网膜切除术和各种其他手术，具体取决于肿瘤的播散情况。在这些研究中，大多数患者达到满意的肿瘤细胞减灭术（残留病灶<1cm），并且在一些研究中是后续HIPEC的必要条件。^{914,915,917-931}肿瘤完全切除（R0切除）的比例从50%到100%不等，^{918-920,922-928,930,931}单因素和多因素分析的结果提示，减瘤术后的残留病灶影响OS的最重要因素^{918,919,923-925,933,935}因此，NCCN建议，无论是否计划进行HIPEC，都要在IDS时尽最大努力实现完全切净。

NCCN推荐HIPEC的药物是顺铂100mg/m²，就如同M06OVH-OVHIPEC研究中的一样。⁹¹⁷尽管该研究的NACT和术后化疗只用了一种方案（卡铂，曲线下面积[AUC] 5-6 + 紫杉醇，175 mg/m²体表面积[BSA]），但在其他研究使用了多种化疗方案，术前/术后化疗方案与HIPEC药物的最佳组合暂无定论。目前，NCCN指南不限定基于NACT或术后化疗方案来选择HIPEC的用药。



表 18. 评估 HIPEC 治疗卵巢癌的前瞻性对照试验

试验	患者	治疗组	HIPEC 方法和方案	手术/安全性结果, A组 vs. B组	疗效 A组 vs. B组
III期 non-R 单中心 希腊 2003–2009 Spiliotis 2011 ⁹¹⁴	CRS + 全身化 疗后复发 FIGO IIIC–IV ^a 期	A组 (n=24): 二次CRS →HIPEC →术后化疗 B组 (n=24): 二次CRS →术后化疗	开放技术 42.5°C灌注90分钟 顺铂 50 mg/m ²	PCI中位数: 21.2 vs 19.8; NS CC-0 或 CC-1: 83% vs 66%; P<.01 主要或次要的术后并发症, 2-3 级: ^b 40% 与 20%; P < .04	OS, 中位数 (月) ^c : 19.4 vs 11.2; P < .05
III期 RCT 单中心 希腊 2006–2013 Spiliotis 2015 ⁹¹⁵	初次手术+化 疗后复发 FIGO IIIC、 IV ^d 期63%、 37%	A组 (n=60): 二次 CRS □ →HIPEC □ →术后化疗 B组 (n=60): 二次 CRS →术后化疗	开放/封闭技术: 66%/33% 42.5°C灌注 60分钟 铂敏感 (n = 34) : • 顺铂 100 mg/m ² + 紫杉醇 175 mg/m ² 铂耐药 (n = 26) : • 多柔比星 35 mg/m ² + 紫杉醇 175 mg/m ² • 多柔比星35 mg/m ² + 丝裂霉素 15 mg/m ²	疾病程度: • PCI <5: 12% vs 13% • PCI 5 到 <10: 40% vs 37% • PCI ≥10: 48% vs 50% 细胞减灭术情况: • CC-0: 65% vs 55% • CC-1: 20% vs 33% • CC-2: 15% vs 12%	OS, 平均 (月) : 平均 26.7 vs 13.4; P = .006
III期 RCT 多中心 韩国 2010–2016 Lim ASCO 2017 ⁹¹⁶	初始 III/IV 期 满意的 CRS (残留 <1 cm)	A组 (n = 92): 初始 CRS →HIPEC →术后化疗 B组 (n = 92): 初始CRS →术后化疗	41.5°C灌注90分钟 顺铂 75 mg/m ²	手术范围: NS 残留病灶: NS 失血、输血、中性粒细胞减少、 血小板减少: NS 住院时间: NS 手术时间 (分钟) : 487 vs. 404; P < .001 术后病率/死亡率: NS ^e	5年PFS率: 21% vs 16%; NS 5年OS率: 51% vs 49%; NS NACT的患者: 2年PFS率: 37% vs 30% 5年OS率: 48% vs 28%



试验	患者	治疗组	HIPEC 方法和方案	手术/安全性结果, A组 vs. B组	疗效结果 A组 vs. B组
III期 RCT OLM06OVH- OVHIPEC NCT00426257 8家中心, 荷兰 2007-2016 Van driel 2018 ⁹¹⁷	原发 FIGO III 期 广泛的 腹部疾病 (90%) 或不完整的 初始CRS (残留 >1cm) (10%)	NACTx3个周期 ^f →如果有反应或 疾病稳定, 则: A组 (n = 122): 间歇性CRS→术 后化疗x3个周期 B组 (n = 123): 间歇性CRS →HIPEC→术后 化疗x 3个周期 ^f	开放技术 40°C灌注 90分 钟 顺铂 100mg/m ²	CC-0: 67% 与 69% 手术时间 (分钟): 中位 192 vs 338 住院天数 (天): 中位 8 vs 10 3-4 级 AE: ^g 25% 与 27%; NS 术后死亡 (n): 1 vs 0 从CRS到开始术后化疗的时间 (天): 中位 30 vs 33 完成 3 个周期的术后化疗: 90% vs 94%	中位RFS (月): 10.7 vs 14.2; HR, 0.66 (95% CI, 0.50–0.87); P = .003 中位OS (月): 33.9 vs 45.7; HR, 0.67 (95% CI, 0.48–0.94); P = .02

缩写: AE, 不良事件; AUC, 曲线下面积; CC, 减瘤术完全性评分; CC-0, 无残留病灶; CC-1, 残留结节<2.5 mm; CC-2, 残留结节 0.25–2.5cm; CC-3, 残留结节>2.5cm; chemo, 化疗; CRS, 肿瘤细胞减灭术; HIPEC, 腹腔热灌注化疗; HR, 风险比; NACT, 新辅助化疗; non-R, 非随机; NS, 无显著差异 (组间); OL, 开放标签; OS, 总生存期; PCI, 腹膜肿瘤播散指数; PFS, 无进展生存期; postop, 术后; RCT, 随机对照试验; RFS, 无复发生存; SD, 疾病稳定; y, 年。

^a 试验排除了腹膜以外 (例如, 腹腔外、脏器实质、腹膜后块状) 转移的患者。

^b 术后严重或轻微的并发症包括与手术相关的并发症和与化疗相关的并发症。1级定义为无并发症; 2级, 轻微并发症; 3级, 需要再次手术或ICR (重症监护室) 入院的严重并发症; 4级, 院内死亡。

^c 更大范围的切除和更低的 PCI 与 OS 改善相关。

^d 排除有胸膜转移或肺转移、3处以上部位的肠梗阻、腹膜后区域或肠系膜区块状病灶、腹部以外疾病或脏器实质转移的患者。

^e 除了贫血 (67% vs 50%, P = .025) 和肌酐升高 (15% vs 4%, P = .026) 外, 术后病率和死亡率没有差异。

^f NACT 和术后化疗方案: 卡铂 (AUC 5–6) + 紫杉醇 (175 mg/m²)。在 NACT 之后、间歇性CRS之前进行随机。

^g 在 M06OVH-OVHIPEC 研究中, 从随机分组开始到最后一个化疗周期后 6 周内期间报告的 3-4 级 AE。

系统性辅助治疗疗效的监测

化疗结束后, 应对患者在治疗期间和治疗后的反应进行评估, 并监测是否发生长期并发症。考虑对症处理和最佳支持治疗, 如果需要, 建议患者行姑息治疗评估。请参阅 NCCN 姑息治疗指南和 NCCN 生存指南 (可在 www.NCCN.org 上获取)。

I期患者完成初始治疗 (单纯手术或加系统性辅助治疗) 后应监测复发情况。请参阅下面部分的 *随访建议*。

II-IV期患者完成包括术后化疗的初始治疗后, 建议根据临床指征进行影像学评估肿瘤范围 (如果有)。推荐的检查方式包括胸部/腹部/盆腔 CT、MRI、PET/CT 或 PET (颅底至大腿中部)。除非有禁忌, 所有成像都应进行增强扫描。



获得CR、无疾病证据或PR的患者可能符合下一节（*一线化疗后的选择*）所述的维持治疗。那些肿瘤稳定、持续或进展患者的处理参照*持续性疾病或复发治疗*部分内容。

一线化疗后的治疗选择

初始治疗（例如，手术后化疗）后，患者应定期接受临床再评估。对于就诊时为 I 期且没有新发肿瘤迹象的患者，建议进行观察和随访。观察期间的监测建议见监测/随访部分（流程图中的*卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌*部分）。

对于就诊时 II-IV 期的患者，手术和化疗后的选择取决于治疗效果。应根据临床指征对这些患者进行影像学评估，以确定残存肿瘤或进展病灶的范围，并查找是否有新发转移灶。影像学检查应包括胸部/腹部/盆腔 CT、MRI、PET/CT 或 PET（颅底至大腿中部）。

初始治疗期间疾病持续或进展的患者应接受二线方案治疗（参见流程图中*卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：持续性疾病或复发的治疗*和下文中*复发肿瘤*的部分）。
936,937

晚期（II-IV 期）患者在初始治疗（手术加化疗）后临床完全缓解（即完全缓解 [CR]，定义为没有明确的疾病证据^{936,937}）、部分缓解（即部分缓解 [PR]）或疾病稳定，需根据他们接受初始化疗后肿瘤缓解的程度以及化疗的种类来选择（参见流程图中*初始治疗后：卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌的维持治疗*部分）。由于临床试

验数据的更新，这些建议最近已修订多次，总结在表19、20和21中。近期数据和对治疗建议的影响将在以下部分讨论。

贝伐珠单抗维持治疗

之前章节详细描述了*贝伐珠单抗在一线治疗中应用*，GOG-0218 和 ICON7 两项 III 研究的结果，支持对 II-IV 期患者术后采用卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗方案化疗，并在肿瘤缓解或稳定的患者中使用贝伐珠单抗单药维持治疗（被 NCCN 推荐）。⁸¹⁷⁻⁸¹⁹ 基于这些结果，II-IV 期肿瘤患者在手术后可以选用上述两项研究中的任一含贝伐珠单抗的方案来进行一线治疗，当患者达到 CR/PR 时，推荐贝伐珠单抗单药进行维持治疗。然而，由于之后的研究结果显示了 PARP 抑制剂的益处，贝伐珠单抗单药维持治疗不再被推荐用于 BRCA1/2 突变的患者，但仍是 BRCA1/2 野生型或未知状态患者（在一线化疗含贝伐珠单抗方案治疗后达到 CR/PR）的一种选择，因为这些患者很少有可能选择 PARP 抑制剂（见表 23）。

初始化疗后 PARP 抑制剂维持治疗

几种 PARP 抑制剂已被证明在复发性卵巢癌中具有活性，⁹³⁸⁻⁹⁴⁵ 并且已被 FDA 批准用于卵巢癌的多个适应症（见表 22 中总结）；相关推荐可参见 NCCN 指南流程图*初始治疗后：维持治疗 (OV-5)、持续性疾病或复发治疗 (OV-7) 和系统治疗原则：上皮性卵巢癌（包括 LCOC）/输卵管癌/原发性腹膜癌可接受的复发治疗 (OV-C 第 7、8 页)*。



最近, 几项 III 期双盲、随机试验评价了 PARP 抑制剂作为一线化疗后维持治疗, 用于新诊断、组织学确诊、FIGO III/IV 期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者。⁷⁵²⁻⁷⁵⁵

这些试验中, 患者的特征总结在表20 中, 有效性和安全性结果总结在表19 和表21 中。

表 19. 评估 PARP 抑制剂用于一线化疗后维持治疗的 III 期 RCT: 疗效

试验	维持治疗	随访,中位(月)	PFS ^a (A组 vs B组)		
			人群	3年	HR [95% CI]
SOLO-1 NCT01844986 ⁷⁵²	A 组(n=260): 奥拉帕利 B组 (n=131): 安慰剂	40.7 vs. 41.2	总体 (所有 BRCA1/2 mut)	60% vs. 27% ^c	0.30 [0.23–0.41]
			人群	3年	HR [95% CI]
PAOLA-1/ ENGOT-OV25, NCT02477644 ⁷⁵³	A组 (n=537) 奥拉帕利 + 贝伐珠单抗 B组 (n=269): 安慰剂 + 贝伐珠单抗	22.7 vs. 24.0	人群	中位(月)	HR [95% CI]
			总体	22.1 vs. 16.6 ^d	0.59 [0.49–0.72]
			BRCA1/2 mut	37.2 vs. 21.7	0.31 [0.20–0.47]
			BRCA1/2-wt/ND	18.9 vs. 16.0	0.71 [0.58–0.88]
			BRCA1/2-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]
PRIMA/ ENGOT-OV26/ GOG-3012, NCT02655016 ⁷⁵⁴	A组 (n=487): 尼拉帕利 B组 (n=246): 安慰剂	13.8	人群	中位(月)	HR [95% CI]
			总体	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]
			BRCA1/2 mut	22.1 vs. 10.9	0.40 [0.27–0.62]
			BRCA1/2-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]
试验	一线→维持治疗 ^e	随访,中位(月)	PFS (A组 vs C组)		
VELIA/ GOG-3005 NCT02470585 ⁷⁵⁵	A组 (n=375): Carbo/pac/pbo → pbo B组 (n=383): Carbo/pac/veli → pbo C组 (n=382): Carbo/pac/veli → veli	28	人群	中位(月)	HR [95% CI]
			总体	17.3 vs. 23.5 ^d	0.68 [0.56–0.83]
			BRCA1/2 mut	22.0 vs. 34.0 ^d	0.44 [0.28–0.68]
			BRCA1/2-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]

缩写: BID, 每日两次; carbo, 卡铂; CI, 置信区间; HR, 风险比; HRD, 同源重组修复缺陷; HRP, 同源重组修复正常; mo, 月; mut, 突变; ND, 未确定(未知); NR, 没有报告; pac, 紫杉醇; pbo 安慰剂; RCT, 随机对照试验; veli, 维利帕利; wt, 野生型。

^a从随机的时间(一线治疗后)开始计算结果。

^b PAOLA-1 和 PRIMA 研究, 同源重组缺陷定义为 BRCA1/2 突变或 myChoice CDx 检测 (Myriad Genetic Laboratories) 基因组不稳定性评分 (GIS) ≥42。VELIA 研究, 同源重组缺陷被定义为 BRCA1/2 突变或 myChoice CDx 检测 (Myriad Genetic Laboratories) 上的 GIS ≥33。

c $P < .0001$ d $P < .001$

e 一线治疗为 6 个周期，维持 30 个周期。化疗期间 Veliparib 剂量为 150 mg BID。仅对完成 6 个周期的一线治疗且无进展的患者单药维利帕利 300mg（或安慰剂）BID 2 周的维持治疗，然后是维利帕利 400mg（或安慰剂）BID 的治疗。

表 20. 评价 PARP 抑制剂用于一线化疗后维持治疗的 III 期 RCT：患者特征^a

试验	SOLO-1 ⁷⁵²	PAOLA-1 ⁷⁵³	PRIMA ⁷⁵⁴	VELIA ⁷⁵⁵
维持治疗	奥拉帕利 vs. 安慰剂	贝伐珠单抗+奥拉帕利 vs. 贝伐珠单抗+安慰剂	尼拉帕利 vs. 安慰剂	维利帕利 vs. 安慰剂
患者特征：				
• FIGO 分期：III、IV	83%, 17%	70%, 30%	65%, 35%	77%, 23%
• 病理类型：高级别浆液性癌、高级别子宫内膜样癌、其他 ^b	96%, 2.3%, 1.5%	96%, 2.5%, 1.7%	95%, 2.7%, 2.3%	100%, 0, 0
• 原发癌部位：卵巢、腹膜原发、输卵管	85%, 8%, 6%	86%, 8%, 6%	80%, 6.4%, 13%	NR
• BRCA1/2 状态：突变、野生型、未知	100%, 0, 0	29%, 67%, 4%	30%, NR, NR	26%, 65%, 9%
• 同源重组状态：缺陷、正常、未知 ^c	100%, 0, 0	48%, 34%, 18%	51%, 34%, 15%	55%, 33%, 12%
初始治疗和反应				
• 手术：PDS、IDS，无	62%, 35%, 2%	51%, 42%, 7%	NR, 67%, NR	67%, 28%, 4%
• 手术后肉眼可见的残留病灶（PDS 或 IDS）：无，一些，未知	76%, 19%, 1%	51%, 33%, 0	NR ^d	64%, 30%, 1%
• 系统治疗	铂为基础的化疗 ^e	铂、紫杉醇为基础的化疗 ^f + 贝伐珠单抗	铂为基础的化疗 ^f	紫杉醇/卡铂/安慰剂 vs. 紫杉醇/卡铂/维利帕利
• 系统治疗周期：6, 7–9, 未知	78%, 21%, 0 ^g	6-9 化疗, 2-3 贝伐珠单抗	69%, 25%, 6%	6 ^f
• 系统治疗后的反应：CR、PR ^h	82%, 18%	73%, 27%	69%, 31%	NR
• 系统治疗后 CA-125 ≤ ULN	95%	86%	92%	NR

缩写：CA-125，肿瘤抗原 125；CR，完全缓解；HRD，同源重组修复缺陷；HRP，同源重组修复正常；IDS，间隔减瘤手术（新辅助治疗后）；NED，无疾病证据；NR，未报告；PDS，初始减瘤手术；PR，部分缓解；RCT，随机对照试验；ULN，正常上限。

^a 所有患者都是新诊断的、经组织学证实的肿瘤。数据显示总随机人群百分比（SOLO-1 为 310 例，PAOLA-1 为 806 例，PRIMA 为 733 例，VELIA 为 1140 例）。

^b 在 SOLO-1 中，其他癌症类型是子宫内膜样和浆液性混合癌。在 PAOLA-1 中，其他癌症类型包括透明细胞癌、未分化癌或其他；纳入标准允许高级别浆液性、高级别子宫内膜样和其他具有胚系 BRCA1/2 致病突变的非黏液性癌。在 PRIMA 中，纳入标准要求高级别浆液性或高级别子宫内膜样癌，但 17 名患者被列为“其他”而没有进一步解释。VELIA 入组标准要求组织学确认高级别浆液性癌，并且没有报告这方面的数据。

^c PAOLA-1 和 PRIMA 研究，同源重组缺陷定义为 BRCA1/2 突变或 myChoice CDx 检测（Myriad Genetic Laboratories）的 GIS ≥ 42。VELIA 研究，同源重组缺陷被定义为 BRCA1/2 突变或 myChoice CDx 检测（Myriad Genetic Laboratories）的 GIS ≥ 33。

^d PRIMA 的入选标准要求患者具有以下任一情况：1) 初次手术后具有可见残留肿瘤的 III 期患者；2) 不能手术的 III 期患者；或 3) 任何 IV 期（不要求手术后残留肿瘤）。23.1% 患者为 III 期初次手术后有残留病灶。

^e 两组中使用的化疗药物为紫杉醇（98%）、卡铂（91%）、顺铂（20%）、多西他赛（6%）和吉西他滨（<1%）。其他药物仅用于奥拉帕利组中 <1% 的患者：白蛋白结合型紫杉醇、多柔比星、环磷酰胺和贝伐珠单抗。



f 信息是基于入组标准，因为数据没有被报告。

g 在SOLO-1中，1%的患者接受了4个周期的化疗。

h 在SOLO-1和PAOLA-1中，CR在影像学上定义为NED(无可测量/可评估的病灶)，CA-125≤ULN。在SOLO-1中，PR定义为影像上肿瘤体积减少30%或NED，且CA-125 >ULN。在PAOLA-1中，PR定义为肿瘤的影像学证据，CA-125水平异常，或两者兼有。在PRIMA中，CR和PR通过“研究者评估”进行判断；更具体的标准没有披露。在VELIA中，没有报道整个人群的缓解率，在维持治疗前也不需要达到缓解。

奥拉帕利单药治疗

SOLO-1试验表明，与安慰剂相比，单药奥拉帕利作为维持疗法，对于具有胚系或体细胞BRCA1/2突变且在一线铂为基础的化疗后有CR/PR的患者，PFS有显著改善(表19)。⁷⁵² 进展或死亡的风险降低了70%，安慰剂组的中位无进展生存期(随机分组)为13.8个月，奥拉帕利组的中位无进展生存期在中位随访41个月后未达到；OS数据也不成熟。随后的亚组分析显示，无论BRCA突变类型(BRCA1 vs. BRCA2)如何，PFS的获益都是显著的。基于SOLO-1的结果，NCCN指南推荐奥拉帕利单药治疗作为BRCA1/2突变并在完成包括手术和含铂化疗的初始治疗后CR或PR的患者的维持治疗(表23)。

SOLO-1排除了接受贝伐珠单抗作为初始系统治疗的患者，因此化疗/贝伐珠单抗初始治疗后单药奥拉帕利的疗效尚不清楚。尽管如此，在各亚组分析中，奥拉帕利的益处还是相当大和显著的。^{752,946} 值得注意的是，奥拉帕利维持治疗对PFS的影响(改善70%；表19)⁷⁵²远大于在化疗期间和维持治疗中添加贝伐珠单抗对PFS的影响(<30%改善)。^{817,819,820} SOLO-1的PFS曲线显示，在整个研究过程中，奥拉帕利与安慰剂的曲线之间存在较大的分离(中位随访，41个月)，⁷⁵² 相比之下，GOG-0218和ICON7的结果显示，PFS曲线在40个月前是收敛的，即使是对贝伐珠单抗获益最明显的高风险组也是如此。^{819, 820}

此外，基于BRCA突变状态的GOG-0218探索性分析表明，贝伐珠单抗可能不能改善BRCA1/2突变患者的PFS。⁸²⁴ PAOLA-1试验(见下一节)表明，奥拉帕利维持治疗可使一线化疗期间同时使用贝伐珠单抗的患者无进展生存期(PFS)获益。⁷⁴³ 基于这些原因，奥拉帕利单药维持治疗作为一类证据治疗仅适用于初始化疗时未联合贝伐珠单抗的患者，对既往接受贝伐珠单抗治疗的患者则是一个2A类选择，前提是化疗结束后患者达到CR或PR(表23)。NCCN小组添加了一个脚注，明确指出，关于一线铂类化疗加贝伐珠单抗后单药奥拉帕利的使用数据有限，但来自其他亚组的证据表明，应该考虑将其作为这些患者的一种选择。

奥拉帕利 + 贝伐珠单抗

III期双盲、随机PAOLA-1试验显示，一线铂+紫杉烷化疗+贝伐珠单抗治疗晚期疾病后出现CR或PR的患者，在奥拉帕利(与安慰剂相比)加入维持贝伐珠单抗后，PFS显著改善(HR, 0.59)(表19)。⁷⁵³ 与SOLO-1不同，PAOLA-1既包括BRCA1/2突变的患者，也包括BRCA1/2非突变的患者。亚组分析显示，与SOLO-1试验相似，对于BRCA1/2突变的患者，奥拉帕利维持治疗可降低约70%的进展或死亡风险(表19)。⁷⁵³ 随后的亚组分析发现，无论BRCA突变类型(BRCA1 vs. BRCA2)如何，在贝伐珠单抗维持的基础上加用奥拉帕利的PFS获益是一样的且显著的。⁹⁴⁷ 基于这些结果，贝伐珠单抗+奥拉帕利维持



治疗用于含贝伐珠单抗的一线治疗后达到CR/PR的患者是一类证据，在这种情况下，用贝伐珠单抗单药进行维持治疗这一选项可被忽略。

PAOLA-1还表明，对于BRCA1/2野生型或未知型患者，在贝伐珠单抗维持治疗的基础上加用奥拉帕利可使无进展生存期得到小的改善但仍有统计学意义(表19)。⁷⁷⁷ 由于这种治疗效应的相对较小。NCCN指南将奥拉帕利联合贝伐珠单抗或贝伐珠单抗单药进行维持治疗均列为2A类证据，用于BRCA1/2野生型或未知突变状态、完成一线含铂化疗/贝伐珠单抗联合治疗后处于CR或PR状态的患者(表23)。

在PAOLA-1中，无BRCA1/2突变的人群根据MyChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories)的结果进一步细分。MyChoice CDx是一种专有的肿瘤组织检测方法，使用多种分子检测并结合多种指标(杂合性缺失[LOH]、⁹⁴⁸端粒等位基因失衡[TAI]、⁹⁴⁹和大片段移位[LST]⁹⁵⁰)来确定基因组不稳定性评分(GIS)，用于替代同源重组缺陷检测。^{951,952} GIS截断值为42，用于定义同源重组修复缺陷状态，基于先前对乳腺癌和卵巢癌病例群体的分析，表明这个截断值识别出了95%的BRCA1/2缺陷患者，定义为：1) BRCA1或BRCA2的一种有害突变，野生型拷贝中存在LOH；2) 同一基因的两个有害突变；或3) BRCA1启动子甲基化与野生型复制体的LOH。⁹⁵³ 在没有BRCA1/2突变的患者中，奥拉帕利维持治疗对同源重组修复缺陷患者的PFS获益显著(由专门检测定义)，而对未发生同源重组修复缺陷的患者则无显著性差异(表19)。

基于该原因，NCCN专家组关于贝伐珠单抗+奥拉帕利维持治疗作了如下脚注：在没有BRCA1/2突变的情况下，同源重组修复缺陷状态可能提供关于PARP抑制剂治疗获益程度的信息(2B类)。

PAOLA-1的OS结果尚不成熟。

尼拉帕利单药治疗

与SOLO-1奥拉帕利单药治疗的结果相似，PRIMA试验显示，对于BRCA1/2突变、一线含铂化疗后CR/PR的患者，尼拉帕利单药(相对于安慰剂)维持治疗，PFS显著改善(表19)。⁷⁵⁴ 基于这些结果，已完成包括手术和含铂一线治疗，且携带BRCA1/2突变的患者，NCCN指南推荐尼拉帕利单药作为维持治疗选项(表23)。PRIMA很可能没有纳入许多先前系统治疗中包括使用贝伐珠单抗的患者，因此对于那些一线没有使用贝伐珠单抗的BRCA1/2突变患者，在完成含铂化疗后，用尼拉帕利维持治疗是1类推荐，对于那些一线使用贝伐珠单抗联合铂类化疗的患者，尼拉帕利是2A类推荐(表23)。

与SOLO-1不同，BRCA1/2突变不是PRIMA试验入组标准的一部分。PRIMA包括了无BRCA1/2致病突变的患者，结果显示在总体人群中，尼拉帕利(相对于安慰剂)显著改善PFS。亚组分析显示，在没有BRCA1/2突变的患者中，尼拉帕利维持治疗对PFS的影响仍然显著(HR, 0.71 [95% CI, 0.58-0.88])，尽管其影响似乎小于BRCA1/2突变的患者(表19)。基于这些结果，NCCN指南将单药



尼拉帕利作为BRCA1/2野生型或未知型患者维持治疗的一种选择，前提是他们在完成初始含铂化疗（不含贝伐珠单抗）后达到CR或PR（表23）。考虑到在没有BRCA1/2突变的患者中PFS获益较小，而且PRIMA很可能仅纳入很少使用贝伐珠单抗作为初始治疗的患者，对于BRCA1/2野生型或未知型并接受贝伐珠单抗作为初始治疗的一部分患者，单药尼拉帕利不是推荐的维持治疗选项（表23）。

与PAOLA-1一样，在PRIMA中，没有BRCA1/2突变的患者组，采用MyChoice CDx (Myriad Genetic Laboratories)，在GIS截断值为42的基础上，进一步细分为同源重组修复缺陷组和同源重组修复正常组。⁷⁵⁴ 结果显示，尼拉帕利（相对于安慰剂）在同源重组修复缺陷但没有BRCA1/2突变这一较小亚组中PFS获益依然显著，而在同源重组修复正常亚组中，PFS获益尽管有显著性差异，但获益幅度更小（表19）。由于这些结果，NCCN专家组关于尼拉帕利维持治疗作了如下脚注：在没有BRCA1/2突变的情况下，同源重组修复缺陷状态可能提供关于PARP抑制剂治疗获益程度的信息（2B类）。

在中期分析中报告了OS数据（表19），但数据尚未成熟，这些结果还不能得出结论。

维利帕利(Veliparib)

维利帕利III期研究的设计与GOG-0218和ICON7贝伐珠单抗试验相似，评价了在一线化疗期间加用veliparib以及化疗结束后进行单药维持治疗的效果。⁷⁷⁹

VELIA研究不要求患者在接受维持治疗前达到CR/PR；他们只需要在一线系统治疗（6个周期）期间肿瘤无进展及无剂量限制性毒性。结果显示，与单纯化疗组相比，仅在一线化疗期间加用veliparib的患者并没有显著改善PFS，而在一线化疗和维持治疗期间均使用veliparib的患者中PFS显著提高（与一线系统治疗和维持治疗期间使用安慰剂相比；表19）。亚组分析显示，尽管veliparib在BRCA1/2突变患者中PFS获益最大，在有同源重组修复缺陷的患者中（BRCA1/2突变或myChoice CDx检测GIS≥33）PFS获益显著，但在无BRCA1/2突变和同源重组修复正常的亚组（未发生BRCA1/2突变，GIS <33；表19）中疗效有限且无显著性意义。OS结果还不成熟。⁷⁵⁵ Veliparib在NCCN指南中不被推荐，因为它没有被FDA批准用于任何适应症。尽管如此，VELIA研究中观察到的一致性结果支持在一线铂类化疗后使用PARP抑制剂进行维持治疗，同时提示初始化疗期间加用PARP抑制剂可能不会获得实质性临床益处。

PARP抑制剂的安全性

表21总结了4项III期临床试验的关键安全性数据，这些试验评估了PARP抑制剂作为一线系统治疗后的维持治疗。在整个试验中，PARP抑制剂维持治疗与一些常见的非血液学AEs（如疲劳/虚弱、恶心和呕吐）发生率高相关（表21）。这些非血液学AE往往是低级别的，很少导致停药。⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ PARP抑制剂治疗也与一些血液学AEs的风险增加有关，如贫血，中性粒细胞减少症和血小板减少症（表21）。血液学AE是最常见的高级别AE（≥3级），也是因毒性停用研究药物最常见的原因。⁷⁵²⁻⁷⁵⁵



骨髓增生异常综合征或急性髓细胞白血病虽然罕见 ($\leq 2\%$), 但与使用PARP抑制剂治疗相关,⁷⁵²⁻⁷⁵⁵ 并在FDA提示标签中提及。^{954,955} 贝伐珠单抗与发生高血压风险相关; 在PAOLA-1试验中, 高血压是两组常见的AE和常见的高级别AE, 尽管没有因此停药的。⁷⁵³ 纵观所有研究, 采用PARP抑制剂单药维持治疗与安慰剂对照的研究, 高级别AEs(≥ 3 级)发生率更高。然而, 在PAOLA-1中, 两组间 ≥ 3 的高级别AEs发生率差异较小(表21), 且严重AEs发生率均为31%左右。⁷⁵³显示贝伐珠单抗联合

或不联合奥拉帕利进行维持治疗发生高级别或严重AEs的风险相似。在包括PAOLA-1的所有研究中, PARP抑制剂维持治疗造成因毒性而停研究药物的发生率较高, 主要是血液学AEs造成的。

在SOLO-1、PAOLA-1、PRIMA和VELIA试验中, 评估与健康相关的生活质量, 各治疗组之间没有统计学差异。⁷⁵²⁻⁷⁵⁵

表 21. 一线系统治疗后PARP抑制剂维持治疗的相关不良事件^a

试验	SOLO-1 ⁷⁵²	PAOLA-1 ⁷⁵³	PRIMA ⁷⁵⁴	VELIA ⁷⁵⁵
维持治疗药物比较	奥拉帕利 vs. 安慰剂	贝伐珠单抗+奥拉帕利 vs. 贝伐珠单抗+安慰剂	尼拉帕利 vs. 安慰剂	维利帕尼 vs. 安慰剂
PARP抑制剂维持剂量	300 mg BID	300 mg BID	300 mg QD ^c	300 mg BID x 2周, 然后400 mg BID
5级AE	无	<1% vs. 1%	0.4% vs. 0.4%	无
≥3级AE	39% vs. 18%	57% vs. 51%	71% vs. 19%	45% vs. 32%
导致研究中断的AE	12% vs. 2%	20% vs. 6%	12.0% vs. 2.5%	17% vs. 1%
常见的非血液学AEs(>20%), 任何等级, 两组间差异≥9%	恶心:77% vs. 38% 疲劳/乏力:63% vs. 42% 呕吐:40% vs. 15% 腹泻:34% vs. 25% 便秘:28% vs. 19% 味觉障碍:26% vs. 4% 食欲下降:20% vs. 10%	恶心:53% vs. 22% 疲劳/乏力:53% vs. 32% 呕吐:22% vs. 11% 高血压:46% vs. 60%	恶心:57% vs. 28% 呕吐:22% vs. 12% 便秘:39% vs. 19% 头痛:26% vs. 15% 失眠:25% vs. 15%	恶心:56% vs. 24% 呕吐:34% vs. 12% 关节痛:16% vs. 20%
常见的非血液学AEs(>5%), ≥3级	无	疲劳/乏力: 5% vs. 1% 高血压:19% vs. 30%	高血压: 6% vs. 1%	恶心:5% vs. 1% 疲劳:6% vs. 1%
常见血液学AEs(>20%), 任何等级, 两组间差异≥9%	贫血:39% vs. 10% 中性粒细胞减少:23% vs. 12%	贫血:41% vs. 10% 淋巴细胞减少:24% vs. 9%	贫血:63% vs. 18% 中性粒细胞减少症:26% vs. 7% 中性粒细胞计数减少:17% vs. 2% 血小板减少症:46% vs. 4% 血小板计数减少:28% vs. 1%	血小板减少症: 20% vs. 5%
常见血液学AEs(>5%), ≥3级	贫血:22% vs. 2% 中性粒细胞减少:9% vs. 5%	贫血:17% vs. <1% 淋巴细胞减少:7% vs. 1% 中性粒细胞减少:6% vs. 3%	贫血:31% vs. 2% 中性粒细胞减少症:13% vs. 1% 中性粒细胞计数减少:8% vs. 0 血小板减少症:29% vs. <1% 血小板计数减少:13% vs. 0	贫血:7% vs. 1% 血小板减少症:7% vs. <1% 中性粒细胞减少症: 5% vs. 4%

缩写: AEs, 不良事件; BID, 每天两次; QD, 每天一次。

^a 试验干预期间或干预终止后30天内的毒性。

^b 仅维持阶段的AEs。

^c 方案修订允许基线体重<77kg、血小板计数<15,000/mm³或两者同时存在的患者给予200mg QD起始剂量。

FDA批准的一线系统治疗后维持治疗适应证

虽然3种PARP抑制剂(奥拉帕利、卢卡帕利和尼拉帕利)被批准用于铂敏感复发性卵巢癌含铂化疗后CR或PR患者的单药

维持治疗, 奥拉帕利、尼拉帕利和奥拉帕利+贝伐珠单抗是目前唯一被FDA批准用于新诊断的晚期卵巢癌患者一线化疗缓解后维持治疗的PARP抑制剂方案(表22)。



FDA批准的适应证是一线含铂化疗后CR/PR的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者(表22)。在一线维持治疗中，FDA的单药奥拉帕利适应证仅限于具有BRCA有害或疑似有害突变的患者，FDA对贝伐珠单抗加奥拉帕利的适应证仅限于同源重组修复缺陷患者。同源重组修复缺陷定义为有害或疑似有害的BRCA突变和/

或基因组不稳定，且需使用FDA批准的伴随诊断方法进行检测。维利帕尼(Veliparib)目前尚未获得FDA批准。

FDA批准贝伐珠单抗单药用于已通过手术切除和卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗联合治疗的III-IV期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的维持治疗(表22)。

表 22. FDA批准的贝伐珠单抗和PARP抑制剂治疗卵巢癌的适应证

药物 USPI日期	一线化疗	一线化疗后维持治疗	复发治疗	复发治疗后维持治疗
贝伐珠单抗 2020.09 ⁹⁵⁶	对于上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌，与卡铂和紫杉醇联合，再序贯贝伐珠单抗单药作为III期或IV期患者初始手术治疗后的一线治疗		对于上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌，与紫杉醇、脂质体多柔比星或拓扑替康联合用于既往接受≤2个化疗方案的铂耐药复发患者	
			对于卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌，联合卡铂和紫杉醇或卡铂和吉西他滨，然后再序贯贝伐珠单抗单药治疗铂敏感复发性疾病。	
尼拉帕利 2020.04 ⁹⁵⁴	无	用于铂为基础的一线化疗后处于CR或PR的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者的维持治疗。	既往接受过≥3个化疗方案且HRD阳性的晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者的治疗： <ul style="list-style-type: none"> 有害或疑似有害BRCA突变^a或 基因组不稳定^a，且在最后一次铂类化疗后>6个月进展。 	用于复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌，以铂为基础的化疗后CR或PR的成人患者的维持治疗。



药物 USPI日期	一线化疗	一线化疗后维持治疗	复发治疗	复发治疗后维持治疗
奥拉帕利 2020.05 ⁹⁵⁵	无	用于的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者的维持治疗，患者需接受一线铂类化疗达CR或PR。 联合贝伐珠单抗用于晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的维持治疗，患者需接受一线铂类化疗达CR或PR，且其肿瘤为HRD阳性，定义如下： •有害或疑似有害的BRCA突变 ^b ，和/或 •基因组不稳定 ^b	用于治疗具有胚系或体细胞BRCA有害或疑似有害突变 ^b 的晚期卵巢癌，且先前接受过≥3线化疗线的成人患者。	用于复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者，患者接受一线铂类化疗达CR或PR。
卢卡帕利 2020.10 ⁹⁵⁷	无	无	用于治疗具有有害BRCA突变(胚系和/或体细胞)相关的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌，且既往接受过≥2线化疗的成人患者。	用于复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者，患者需接受一线铂类化疗达CR或PR。

缩写:CR, 完全缓解; HRD, 同源重组修复缺陷; PR, 部分缓解; USPI, 美国处方信息。

a 根据FDA批准的伴随诊断选择患者进行尼拉帕利治疗。

b 根据FDA批准的伴随诊断选择患者进行奥拉帕利治疗。

c 根据FDA批准的伴随诊断选择患者进行卢卡帕利治疗。

NCCN推荐的初始化疗后维持治疗

对于完成了初始手术和系统治疗的患者，NCCN推荐的治疗方案如表23所示，维持治疗推荐的治疗方案取决于疾病的分期、初始系统治疗药物、对初始治疗的反应和BRCA1/2突变状态。

对于维持治疗选项，表23还显示了哪些NCCN推荐的选项与FDA批准的适应证一致，以及哪些选项符合FDA批准的适应证，但在NCCN指南中未推荐。NCCN的推荐与FDA批准的适应证之间的差异用黄色标出。表23显示的试验提供了支持维持疗法选项的数据。



如表23所示，FDA标签和NCCN指南建议之间有几个关键的差异。

1. FDA批准的贝伐珠单抗维持适应证仅限于III-IV期疾病患者，而NCCN指南将其作为II期疾病的一种选择。其理论依据将在下面的“*维持治疗患者的选择，疾病分期*”一节中进行讨论。
2. FDA批准的贝伐珠单抗维持适应证不参考BRCA1/2突变状态。相反，NCCN指南单药贝伐珠单抗维持治疗仅限于没有BRCA1/2突变的患者。其理论依据在上面的“*奥拉帕利 + 贝伐珠单抗*”章节中讨论过。
3. FDA批准的奥拉帕利/贝伐珠单抗联合维持治疗的适应证并没有明确规定患者之前必须经贝伐珠单抗治疗。而NCCN指南将此选项限制在之前接受过贝伐珠单抗治疗的患者，这是因为没有前瞻性随机试验数据表明贝伐珠单抗维持可为之前未接受贝伐珠单抗联合含铂化疗的患者提供任何临床益处。

4. FDA批准的奥拉帕利/贝伐珠单抗联合维持治疗适应证仅限于BRCA1/2突变或基因组不稳定的患者，这大概是基于PAOLA-1亚组分析的结果，该亚组分析显示，没有同源重组修复缺陷的患者没有PFS获益。NCCN指南选择聚焦在BRCA1/2野生型这一类有PFS获益的更大的一群患者(而不是进一步按同源重组修复缺陷状态细分)，将奥拉帕利/贝伐珠单抗联合维持治疗作为无论是否存在同源重组修复缺陷状态的一种选择。
5. FDA批准的尼拉帕利维持治疗适应证不受BRCA1/2突变状态或含铂化疗是否与贝伐珠单抗联合使用的限制。然而，在NCCN指南中，对于接受贝伐珠单抗作为初始治疗的一部分的患者，尼拉帕尼仅是具有BRCA1/2突变的患者的维持选择。其理论依据在上面的“*尼拉帕利单药治疗*”章节中描述。

当确定患者在一线治疗后是否可进行维持治疗，并在推荐的维持治疗方案中进行选择时，需要关注维持治疗方案的试验中，患者人群的纳入标准和特征。以下章节描述了选择维持治疗时的考虑因素。

表 23. NCCN推荐的一线化疗后维持治疗的选择^a

病理分期	BRCA1/2 状态	初始系统治疗 ^b	初始治疗反应	推荐选项	推荐类别	FDA适应证 ^c	支持研究（和引用）
任何	任何	任何	SD/PD	持续性或复发疾病治疗	2A	N/A	N/A
I期	任何	任何	CR/PR	观察	2A	N/A	N/A
II-IV期	突变	含铂化疗	CR	观察	2A	N/A	N/A
			CR/PR	奥拉帕利	1	是	SOLO-1 ⁷⁵²
				贝伐珠单抗+奥拉帕利	NR	是	由PAOLA-1 ⁷⁵³ 外推
				尼拉帕利	1	是	PRIMA ⁷⁵⁴
II-IV期	突变	含铂化疗+ 贝伐珠单抗	CR/PR	贝伐珠单抗	NR	仅III-IV期	GOG-0218, ⁸¹⁷ ICON7 ^{818,819}
				奥拉帕利 ^d	2A	是	由SOLO-1 ⁷⁵² 和 PAOLA-1 ⁷⁵³ 外推
				贝伐珠单抗+奥拉帕利	1	是	PAOLA-1 ⁷⁵³
				尼拉帕利 ^d	2A	是	由PRIMA ⁷⁵⁴ 外推
II-IV期	野生型 或 未知	含铂化疗	CR	观察	2A	N/A	N/A
			CR/PR	贝伐珠单抗+奥拉帕利	NR	适用基因组不稳定的患者	由PAOLA-1 ⁷⁵³ 外推
				尼拉帕利 ^d	2A	是	PRIMA ⁷⁵⁴
PR	持续性或复发疾病治疗	2A	N/A	N/A			
II-IV期	野生型 或 未知	含铂化疗+ 贝伐珠单抗	CR/PR	贝伐珠单抗	2A	仅III-IV期	GOG-0218, ⁸¹⁷ ICON7 ^{818,819}
				贝伐珠单抗+奥拉帕利 ^c	2A	仅基因组不稳定的患者	PAOLA-1 ⁷⁵³
				尼拉帕利	NR	是	由PRIMA ⁷⁵⁴ 外推

缩写: CR, 临床完全缓解, 无疾病证据; N/A, 不适用; PD, 疾病进展; PR, 部分缓解; NR, NCCN不推荐; SD, 疾病稳定

^a 表中显示的选择是针对卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者, 这些患者按照NCCN指南的建议接受了初始治疗, 包括1) 直接手术加辅助系统治疗; 或2) NACT、IDS和术后辅助系统治疗。

^b 推荐的维持治疗方案适用于那些接受了NCCN推荐方案的初始系统治疗的患者。请参阅系统治疗原则: 初始系统治疗方案的流程图选择。

^c 在没有BRCA1/2突变的情况下, 同源重组修复缺陷状态可能提供关于PARP抑制剂治疗的获益大小的信息(2B类)。

^d 在贝伐珠单抗一线治疗后, 关于BRCA1/2突变患者使用单药PARP抑制剂(奥拉帕利或尼拉帕利)维持治疗的数据有限。然而, 根据PARP抑制剂维持治疗对其亚组的获益幅度, 可以考虑单药PARP抑制剂。

^e FDA适应证栏显示与FDA批准的适应证一致的选项。



维持治疗的患者选择

诊断和肿瘤类型

如表 20 所示，在一线系统治疗后测试 PARP 抑制剂作为维持治疗的试验招募了新诊断的、组织学证实的卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌患者。在这种情况下，FDA 对奥拉帕利、奥拉帕利+贝伐珠单抗和尼拉帕利的适应证适用于起源于这些原发部位中的任何一个部位的肿瘤（表 22）。

尽管在初始治疗后 PARP 抑制剂维持治疗的试验中大多数患者组织学属于高级别浆液性癌 (95%–100%)，但其中一些试验（即 SOLO-1、PAOLA-1、PRIMA）包括一小部分高级别子宫内膜样癌 (2.3%–2.7%) 和一小部分其他癌症类型的患者 (1.5%–2.3%；表20)。NCCN 指南推荐的维持治疗方案适用于高级别浆液性或 2/3 级子宫内膜样癌的患者。目前尚不清楚这些维持治疗是否适用于不太常见的上皮性卵巢癌类型（即癌肉瘤、透明细胞癌、黏液癌、1 级子宫内膜样癌、低级别浆液性癌）的患者。在这种情况下，FDA 对 PARP 抑制剂的适应证全部用于“上皮”癌（表 22）。

疾病分期

一线治疗后测试 PARP 抑制剂维持治疗的试验均要求患者为 FIGO III-IV 期，大多数患者为 III 期疾病 (65%-83%；见表20)。

初始诊断时为 II 期疾病的病例很少见，尤其是在已接受完整分期手术的患者中，因此，在完成初始治疗的II期患者中使用PARP抑制剂是否合适的问题，数据很少并且在未来临床试验中进一步明确的可能性很低。为此，NCCN 专家组决定，对于一线化疗结束后的PARP 抑制剂维持治疗方案（如奥拉帕利、尼拉帕利、奥拉帕利 + 贝伐珠单抗），推荐用于 III-IV 期疾病，并且也应被考虑用于 II 期疾病，但需要注意II期疾病的支持数据有限。这些维持治疗方案不推荐用于 I 期疾病（表 23）。奥拉帕利、奥拉帕利 + 贝伐珠单抗和尼拉帕利作为一线化疗后维持治疗选择的 FDA 适应证适用于未明确定义的“晚期”疾病患者（表 22）。

NCCN 指南推荐将 GOG-0218 和 ICON7 方案用于一线铂类化疗联合贝伐珠单抗序贯贝伐珠单抗单药维持作为 III-IV 期疾病的选择，NCCN 专家组建议可以考虑这些方案用于 II 期疾病。不建议将它们用于 I 期疾病。在 II 期使用应考虑到 GOG-0218 仅包括 III-IV 期，⁸⁴⁰ 尽管 ICON7 包括高危 I/II 期患者，但亚组分析显示，贝伐珠单抗对晚期疾病患者的益处最大，贝伐珠单抗对早期疾病患者的 OS 没有显著影响。⁸¹⁹ 相应的FDA 批准的卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗序贯单药贝伐珠单抗的适应证仅限于 III-IV 期疾病（表 22）。



BRCA1/2突变状态

由于BRCA1/2突变状态对初始治疗有反应的II-IV期疾病患者维持治疗的选择非常重要，NCCN指南建议在检查和初始治疗过程中更早开始BRCA1和BRCA2突变筛查。一旦肿瘤组织的组织学检查确诊，应立即进行遗传风险评估和BRCA1/2检测。初始化疗不应因遗传咨询转诊而延迟，因为手术和化疗开始之间的延迟与较差的预后相关，^{528,958} 而维持治疗直到以铂为基础的一线化疗完成后才开始，这需要(至少)18周。NCCN指南建议应使用FDA批准的检测或在CLIA认证的机构中采用的其他验证过的检测用于BRCA检测。

同源重组修复缺陷

目前一致认为，BRCA1或BRCA2中存在有害的胚系或体细胞突变，导致一定程度的同源重组缺陷，这与卵巢癌患者的治疗选择有关。然而，对于在BRCA1或BRCA2中没有有害或可疑有害突变的卵巢癌患者，已经提出了各种分子标记和指标来确定该癌症是否与临床相关水平的同源重组缺陷相关。在PAOLA-1、PRIMA和VELIA试验中使用了不同的方法和阈值。⁷⁵³⁻⁷⁵⁵ 因为在PRIMA中，即使在同源重组修复“充分”亚组中，被测试的研究方案也改善了PFS(与对照组相比)，但在PAOLA-1或VELIA中并非如此(表19)，尚不清楚这些研究中用于确定同源重组修复缺陷的检测和阈值是否应该用于指导一线治疗后的维持治疗的选择。这是一个正在进行的研究领域，因此，NCCN专家组还没有准备好推荐任何特定的方法来检测没有BRCA1/2突变的卵巢癌患者的同源重组修复缺陷状态。

初始治疗

所有四项试验均测试了初始治疗后PARP抑制剂维持情况，包括两组患者，一组接受了PDS治疗，另一组为NACT后接受了IDS和辅助化疗的患者(表20)。对于报告的接受初始手术类型的试验数据(即SOLO-1、PAOLA-1、VELIA)，超过一半的患者接受PDS，其余大部分患者接受NACT和IDS治疗，很少有患者没有接受任何初始手术($\leq 7\%$;表20)。在这三个试验中，超过一半的人群在术后没有肉眼残留病灶(表20)。在SOLO-1和PAOLA-1中，亚组分析显示，无论初始手术类型(PDS vs. IDS)，以及初始手术后是否存在肉眼残留病灶，PARP抑制剂维持均可显著提高PFS。^{753,946} VELIA亚组分析显示，无论初次手术类型(PDS vs. IDS)，维利帕尼均可使PFS获益。⁷⁵⁵

与其他三个试验相比，PRIMA试验要求III期患者在初次手术后要么有不可切除的病灶，要么有可见的残留病灶，并且可能纳入更多接受IDS治疗的患者(相对于PDS)，这样仅有一小部分患者接受了没有肉眼残留病灶的手术。对于PRIMA，受试者接受的初次手术和术后残留病灶的数据未被明确报道。PRIMA的报告没有包括基于手术类型或术后残留疾病的亚组分析，但确实证实对于那些有和没有接受NACT的患者，尼拉帕利维持治疗都能带来显著的无进展生存期(PFS)获益。⁷⁵⁴



在SOLO-1、PAOLA-1和PRIMA中，大多数患者接受了至少6个周期的以铂为基础的化疗作为初始治疗的一部分(表20)。SOLO-1和PAOLA-1^{752,753}中允许IV方案和IP/IV方案。在NCCN指南中，II-IV期高级别浆液性或子宫内膜样癌患者新辅助/辅助初始化疗推荐的所有IV和IP/IV方案包括6个周期的铂类联合化疗(见流程图中的系统治疗原则:初始系统治疗方案)。

SOLO-1、PAOLA-1和PRIMA要求患者在开始维持治疗前出现CR或PR，大多数患者在首次系统治疗后出现CR，尽管CR和PR的定义有所不同(表20)。SOLO-1和PRIMA的亚组分析显示，无论一线系统治疗后的反应程度(CR vs. PR)如何，单药PARP抑制剂维持对PFS的益处都是显著的。^{752,754}VELIA试验中维利帕尼维持治疗的标准不包括初始化疗后的CR或PR，也没有报告整体人群的缓解率。⁷⁵⁵

NCCN推荐的贝伐珠单抗和PARP抑制剂维持适用于手术和化疗后CR(无疾病证据)或PR的患者，包括接受PDS后辅助化疗的患者，以及接受NACT、IDS和辅助化疗的患者。维持治疗不推荐用于初始治疗时病情进展或稳定的患者;这些患者应采用复发治疗方案，如本流程图中*上皮性卵巢癌/输卵管癌/原发性腹膜癌*的持续性疾病或复发的治疗方案所示。

不再推荐的维持疗法

紫杉醇维持治疗

根据随机GOG-178试验的结果，紫杉醇曾经是一线治疗后II-IV期和CR患者的缓解后治疗选择。在初始5-6个周期的铂类/紫杉醇联合治疗后获得CR的患者中，那些接受12个与3个额外周期紫杉醇的患者相比具有PFS优势(22与14个月; P = .006)，尽管OS没有显著改善。^{959,960}更长时间的紫杉醇维持治疗与更高的2-3级神经病变和3级疼痛发生率相关。⁹⁶⁰最近的III期随机试验结果表明，对于一线铂类/紫杉类化疗后获得CR的患者，紫杉醇(与观察相比)没有改善PFS或OS，并且与较高的胃肠道毒性和神经毒性相关。^{961,962}由于这些原因，NCCN指南不再将紫杉醇作为初始化疗后维持治疗的选择。

培唑帕尼(Pazopanib)维持治疗

培唑帕尼曾经是一线化疗后临床CR的II-IV期疾病患者推荐的缓解后治疗选择。该建议基于AGO-OVAR 16 III期随机试验，该试验显示，在FIGO II-IV期且在手术加铂-紫杉类化疗(≥5个周期)后没有进展或疾病持续(> 2 cm)证据的患者中，培唑帕尼与安慰剂相比可改善PFS(17.9与12.3个月; HR, 0.77; 95% CI, 0.64–0.91; P = .0021)。^{963,964}培唑帕尼是缓解后治疗的2B类推荐，因为FDA尚未批准该适应证，⁹⁶⁵OS没有增加，安全性资料也令人担忧。⁹⁶⁴



AGO-OVAR 16 的安全性结果表明，培唑帕尼与某些 3-4 级毒性的发生率显著增加有关，包括高血压、中性粒细胞减少、肝脏相关毒性、腹泻、疲劳、血小板减少和掌跖红斑感觉异常，并且这些毒性中的许多会导致治疗中断率增加（培唑帕尼与对照组的 AE 导致的中断率：33.3% 与 5.6%）。⁹⁶³ 最近对 AGO-OVAR 16 的分析表明，培唑帕尼维持治疗与较差的 QOL 相关，这通常是由于持续性腹泻所致。⁹⁵⁸ 在 NCCN 成员机构，培唑帕尼很少或从未用于卵巢癌初始化疗后的维持治疗。NCCN 专家组一致支持取消缓解后的培唑帕尼作为一线化疗后维持治疗的选择。

药物反应

几乎所有药物在输注时都有可能引起不良反应，可分为输液反应或过敏反应，可能在输注期间或输注完成后（甚至几天后）发生。⁹⁶⁶⁻⁹⁷⁰ 妇科肿瘤治疗常见引起不良反应的药物包括卡铂、顺铂、多西他赛、脂质体多柔比星、奥沙利铂和紫杉醇。⁹⁷⁰ 静脉注射或腹腔注射这些药物都可能发生药物反应。⁹⁷¹ 这些药物引起的大多数反应是轻微的输液反应，但可能发生更严重的超敏反应（变态反应）和危及生命的过敏反应。⁹⁷¹⁻⁹⁷⁴

（轻度）输液反应的症状包括潮热、皮疹、发烧、胸闷、轻度血压变化、背痛和寒战（表 24）。与紫杉类药物（即多西他赛、紫杉醇）和生物治疗药物相关的不良反应往往是轻微的输液反应，常见原因是紫杉醇稀释剂中的聚氧乙烯蓖麻油引起，且往往发生在治疗的前几个周

期（经常在输注时发生，无论之前用了多少个周期）。紫杉醇的轻度输液反应很常见（占 27% 的患者），⁹⁷⁵ 但脂质体多柔比星、⁹⁷⁶ 多西他赛，甚至铂类药物（即卡铂、顺铂）都可能发生轻度反应。

过敏反应（即真正的药物过敏）更常见于铂类药物，例如卡铂（占 16% 的患者）、顺铂和奥沙利铂，^{975,977} 并且往往是再次接触引发反应的药物时发生，在完成初始化疗的后期发生（即计划的 6 次治疗中的第 6 周期）则不常见。⁹⁷⁴ 过敏反应的症状包括皮疹、水肿、气短（支气管痉挛）、晕厥或晕厥前兆、胸痛、心动过速、全身性荨麻疹/瘙痒、血压变化、恶心、呕吐、寒战、肠道功能改变，偶尔会有厄运来临的感觉（表 24）。停止输注和（或）治疗干预后，过敏反应的症状可能仍会继续存在。那些有超敏（过敏）反应高风险的患者包括，在一段时间内未接触药物，之后又重新使用该药的患者。以及在首次和随后的多个治疗周期期间接触该药的患者；^{978,979} 静脉给药较口服或 IP 给药更容易发生；那些对其他药物有过敏的；以及之前有过过敏反应发生的患者。严重的过敏反应包括呼吸急促、需要治疗的血压变化和胃肠道症状（例如恶心、呕吐）。过敏性休克是一种罕见的非常严重的过敏反应，使用铂类和紫杉类药物（以及其他不常见的药物）都会发生，可导致循环崩溃，可能危及生命。^{972,973,980} 危及生命的过敏反应，例如过敏性休克是通过急性发作、全身性荨麻疹、呼吸系统损害和严重的低血压与其他严重反应相区别的（表 24）。



表 24. 药物反应：症状

反应严重程度 药物引起的反应	轻度（输注）		中度（过敏）		威胁生命（过敏）	
	铂类	非铂类 ^a	铂类	非铂类 ^a	铂类	非铂类 ^a
症状						
潮热	×	×				
皮肤反应						
皮疹	×	×				
瘙痒	×	×				
荨麻疹		×			×	×
胸、腹、盆腔或背痛				×		×
呼吸系统						
气促、呼吸困难			×	×		
呼吸功能不全					×	×
心血管						
需要Tx的BP变化			×	×		
严重的低血压					×	×
消化道症状[如恶心、呕吐]			×	×	×	×
急性发作					×	×
感到厄运来临，焦虑或不对劲的感觉				×		×
症状在停止输注后通常会很快缓解	×	×				

BP, 血压； GI, 胃肠道； Tx, 治疗。

^a 紫杉类、脂质体多柔比星或生物治疗制剂。**对可能出现的药物反应做准备**

应告知患者及其家属有关药物反应的可能性以及体征和症状。应告知患者报告药物反应的任何体征和症状，尤其是在他们离开诊所后（如迟发性皮疹）。临床医生和护理人员应在患者每次输注药物时，做好发生药物反应的准备。如果发生严重的药物反应，应立即进行干预，治疗区域应配备适当的医疗设备，以防出现危及生命的反应。⁹⁸⁰ 对于任何化疗药物治疗期间或之后不久出现低血压（收缩压 <90 mmHg）的患者，无论是否有其他

过敏/超敏反应症状，都应使用肾上腺素（肌肉注射0.3mL，其中1mg/mL 溶液/EpiPen）。在急性心肺骤停的情况下，应遵循标准复苏（高级心血管生命支持 [ACLS]）程序。

药物反应管理

提供了处理轻度、重度和危及生命反应的流程图（汇总于表 25 中）。⁹⁸¹ 这些药物流程图也适用于正在接受治疗的其他妇科癌症（例如宫颈癌、外阴癌和子宫体癌）患者。包括使用卡铂、顺铂、多西他赛、脂质体多柔比星、



奥沙利铂或紫杉醇。管理建议取决于反应的严重程度和引起反应的药物类型（铂类与非铂类[紫杉类、脂质体多柔比星或生物治疗制剂]；见表25）。通常，对于发生反应的患者应停止输注。这一规则的一个例外是，在首次接触铂类药物期间出现的轻度输液反应可以通过降低输液速度和给予 H1 受体阻滞剂抗组胺药（例如苯海拉明或羟嗪）来控制，且通常在停止输液后消退。无论严重程度如何，推荐 H1 受体阻滞剂抗组胺药如苯海拉明或羟嗪用于控制药物反应，H2 受体阻滞剂如西咪替丁和法莫替丁仅用于严重或危及生命的反应。

皮质类固醇通常用于严重或危及生命的反应，也可用于之前有铂类接触史，但 H1 受体阻滞剂没有迅速缓解铂类引起的轻度反应。建议肌注肾上腺素用于危及生命的反应，也可用于严重（但不危及生命）的反应，或者其他干预措施没有缓解的铂类轻度反应。危及生命的反应需要氧气和雾化吸入支气管扩张剂，对铂类药物引起的危及生命的反应也可能需要盐水输注。

急性心肺骤停患者应遵循标准复苏程序（即 ACLS）。
982-985

表 25. 药物反应：管理

反应严重程度 药物引起的反应	轻度（输注）		严重（过敏）		威胁生命（过敏）	
	铂类	非铂类 ^a	铂类	非铂类 ^a	铂类	非铂类 ^a
之前接触	0	≥1	≥0	≥0	≥0	≥0
输注建议						
降低输注速率	×					
停止输注		×	×	×	×	×
推荐治疗						
H1受体阻滞剂抗组胺药（例如苯海拉明或羟嗪）	×	×	×	×	×	×
H2受体阻滞剂（如西咪替丁、法莫替丁）			×	×	×	×
皮质类固醇（例如甲泼尼龙、氢化可的松、地塞米松）		如果需要	×	×	×	×
IM肾上腺素		如果需要	如果需要	如果需要	×	×
吸氧			×	×	×	×
雾化吸入支气管扩张剂			×	×	×	×
生理盐水输注					如果需要	

IM，肌肉注射。

^a 紫杉类、脂质体多柔比星或生物治疗剂。



再次用药和脱敏

再次尝试给药和脱敏治疗取决于先前反应的次数和严重程度。对药物有轻微反应的患者，即使缓慢输注，在再次给药时也可能出现更严重的反应。⁹⁷⁵ 因此，对已发生过铂类药物反应的患者，需请过敏专科医师（或有资质的肿瘤内科医师或妇科肿瘤医师）会诊，进行皮肤试验，评估致敏性和未来更严重反应的风险。^{975,981,986,987} 皮肤试验可能有假阴性结果。^{988,989} 如果之前首次接触铂类或非铂类药物有轻微输液反应的患者想尝试再次用药的，需要患者、医生和护理人员都对此达成一致意见，患者已经过合适的会诊，生命体征平稳，临床区域急救设备可及，患者已接受 H1 受体阻滞剂抗组胺药、皮质类固醇（如甲泼尼龙、氢化可的松、地塞米松）和 H2 受体阻滞剂（如西咪替丁、法莫替丁）的预处理，则可尝试再次给药。⁹⁹⁰⁻⁹⁹³ 对于非铂类药物首次接触后出现轻度反应的患者，再次给药时应减慢输注速度。通常，紫杉类药物可以在刚开始时以很慢的速度输注，再根据每次治疗时医生的判断及患者的耐受情况来缓慢提高输注速度。^{975,994} 许多机构已制定相关规定，若患者之前有过输液反应，应如何再次输注药物。

请注意，这种缓慢输注的再次给药与脱敏不同。脱敏是让患者对过敏原逐渐变得不反应的过程，可用于那些已发生药物反应的患者。^{970,994-996} 对于有过过敏反应的患者，已经发布了各种脱敏治疗方案。^{967,970,987,994,995,997-1001} 为了最大限度地提高安全性，患者可能会在重症监护病房进行脱敏治疗。^{970,998} 几乎所有患者完成脱敏治疗方案时仅有轻微的突破性反应（约 90%）。^{970,999,1001-1003}

对于先前有一种以上轻度反应或任何严重或危及生命的反应的患者——例如涉及血压变化、呼吸困难、心动过速、广泛性荨麻疹、过敏反应或缺氧——相关药物不应再次使用，除非在有脱敏经验的过敏专科医师或专家监督和指导下使用。对于使用非铂类药物出现一种以上轻度反应的患者，根据医疗需要（即超敏反应）可考虑改用紫杉醇（白蛋白结合型），^{1004,1005} 或改用多西他赛；没有数据支持紫杉类药物替换，可能发生交叉反应并危及生命。由于稀释剂的原因，可能出现对紫杉醇的一些反应，在这种情况下，改用白蛋白结合紫杉醇可降低未来的风险。关于再次使用铂类出现过敏反应的患者，数据表明重新给予铂类为基础的化疗会导致大约三分之一的患者出现过敏反应，但几乎没有严重反应的（≥3 级），并且与改用非铂类药物化疗的患者相比，用铂类药物化疗的患者生存期更优。¹⁰⁰⁶

对于疑有轻度过敏反应且适合再次给药的患者，即便症状已经消失，也应在重新化疗前行脱敏治疗。⁹⁶⁸ 如果患者以前有药物反应，则在每次输注时必须进行脱敏治疗。⁹⁹⁴⁻⁹⁹⁶ 数据表明，延长输注计划及输注前预处理会减少卡铂发生过敏反应的次数。^{978,1007}

放射治疗

在 NCCN 成员机构，全腹放疗很少用于卵巢上皮癌、原发性腹膜癌和输卵管癌。NCCN 卵巢癌指南未将其纳入治疗推荐。局部姑息性放疗是复发患者缓解症状的一种选择。（参见流程图中的**卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：持续性疾病或复发的治疗**）。¹⁰⁰⁸⁻¹⁰¹²



接受盆腔放疗的患者容易出现阴道狭窄，这会损害性功能。¹⁰¹³ 阴道扩张器可用于预防或治疗阴道狭窄。可以在放疗完成后 2 到 4 周开始使用扩张器，并且可以无限期使用。¹⁰¹⁴

随访建议

可以通过临床症状（例如骨盆疼痛、体重减轻）、生化检查（即 CA-125 水平升高）和/或影像学检查确认复发。各期别卵巢癌（或输卵管癌或原发性腹膜癌）在完成初始手术和化疗达CR 后，常规建议是观察并随访以监测疾病复发。流程图中描述了监测建议，也适用于一些 LCOC（见流程图中的 *卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：监测/随访*）。如果有临床指征，可进行胸部/腹部/盆腔 CT、MRI、FDG-PET/CT、FDG-PET 扫描（颅底至大腿中部）和胸部 X 光检查；除非有禁忌，则应使用造影剂进行成像。¹⁰¹⁵⁻¹⁰¹⁸ 告知患者可能复发的症状和体征（例如，骨盆疼痛、腹胀、早饱、梗阻、体重减轻、疲劳）。接受保留生育手术的患者，如有指征，应通过腹部和骨盆的超声检查进行监测；完成生育后应考虑完成手术（2B 类推荐）。2017 年更新（第 1 版），NCCN 专家组增加了对长期健康护理的建议（参见 NCCN 生存指南，可在 www.NCCN.org 上获取）。

如果在初始治疗时，CA-125 异常，则建议随访时CA-125 水平或其它肿瘤标志物检测。一项多中心欧洲临床试验评估了使用 CA-125 监测初始治疗后卵巢癌复发的情况。^{1019,1020}

数据表明，治疗仅有CA125升高无临床症状的早期复发者，不仅不能提高生存率，而且降低生活质量。¹⁰²¹ SGO 可以选择使用 CA-125 水平进行监测。¹⁰¹⁷ NCCN 专家组认为欧洲试验存在局限性，患者应与医生讨论 CA-125 监测的利弊。此外，患者似乎不愿意放弃 CA-125 的监测。¹⁰²² 对这项研究已经进行了更详细的讨论。^{85,1023,1024}

CA-125 水平升高的管理

对于临床完全缓解的患者有些争议，即在常规监测和随访期间，CA-125水平升高，但是盆腔检查未发现复发症状与体征（例如，骨盆疼痛、腹胀、梗阻），胸部/腹部/盆腔 CT 扫描无异常发现。¹⁰²⁵ 从未接受过化疗的患者应根据新诊断卵巢癌的建议进行治疗，应行影像学检查和手术减瘤，并如前所述方式进行治疗。（参见流程图中的 *卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：初始治疗*）。

复发治疗是指通过药物、放疗或其它治疗方法，减小肿瘤负荷、控制症状或延长生存和/或改善生活质量。从 CA-125 水平升高（即生化复发）至临床复发的中位时间为 2 至 6 个月。数据表明，生化复发后立即开始治疗是无益的；立即治疗在NCCN 指南中是 2B类推荐。¹⁰⁴² 生化复发后，推荐参加临床试验、延迟治疗（如：观察）直至出现临床症状、立即治疗（2B类）（参见流程图中的 *卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：治疗持续性或复发疾病*）。



因为他莫昔芬和其它激素类药物对铂基础化疗后疾病进展的复发患者有明确的反应率，¹⁰²⁶ 这些药物通常用于仅CA-125水平升高¹⁰²⁷复发的患者。此种临床情况¹⁰²⁸或其它复发均推荐他莫昔芬、其它激素药物的治疗（2B类）。

疾病复发

1) 连续2个疗程化疗后仍未没有临床获益的患者（难治性）预后很差；¹⁰²⁹ 或2) 疾病在6个月内复发的患者（铂耐药）预后很差。请注意，进展通常是使用RECIST（实体瘤疗效评估标准）标准来定义的。^{936,937} 专家组成员强调了临床试验的重要性，以确定在这组患者中有效的药物。^{1030,1031} 由于疾病对初始治疗方案抵抗性，一般不推荐用铂化合物或紫杉醇再治疗。尽管专家组成员不建议使用铂类药物进行再治疗，但他们认为改变紫杉醇的用药时间可能使肿瘤再次产生应答。^{1032,1033} 在复发情况下给予任何药物之前，临床医生应熟悉药物的代谢并应确定患者是该药物的合适候选者（例如，患者具有足够的肾或肝功能）。选择术后化疗时必须结合**临床判断**。铂耐药患者或具有PR（部分缓解）的II至IV期患者的治疗，可选择临床试验、复发治疗（参见流程图中的**系统治疗原则：卵巢上皮癌可接受的复发治疗** [包括LCOC/输卵管/原发性腹膜癌]、¹⁰³⁴ 和/或最佳支持治疗（见NCCN姑息治疗指南，可在www.NCCN.org上获取）。

尽管卵巢癌的多个阶段都需要姑息治疗，但正在接受系统治疗的铂类耐药女性尤其需要。初始化疗后6个月或更长时间以上复发的患者属于铂敏感。^{1035,1036} 铂敏感患者的首次复发（1类）首选以铂类为基础的联合化疗，共6个周期（参见流程图中**卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：持续性疾病或复发的治疗**）；也可以选择其它复发治疗。^{1036,1037} 下一节中将讨论可能的治疗方案（参见本讨论中**可接受的复发治疗模式**）。

卵巢癌患者通常会接受多线的复发治疗。对于连续接受多线化疗的患者应谨慎使用，因为他们可能会出现过度的毒性，并且可能无法耐受一线复发时的治疗剂量；因此，在选择剂量时应**根据临床情况综合判断**（参见流程图中的**系统治疗原则**）。流程图中总结了特定患者的潜在辅助姑息治疗、手术和/或支持治疗（参见流程图中的**手术原则**）。¹⁰³⁸⁻¹⁰⁴³ 对于无病间隔较长（6个月或更长时间）复发的患者，（即影像学和/或临床复发）可以考虑行二次肿瘤细胞减灭术。^{694,1044-1049} 一项荟萃分析表明，二次减瘤达到完全减瘤的复发性患者的生存率会增加。⁶⁹⁶ 尽管没确定手术前无病间隔的持续时间，但专家组成员一致认为，考虑手术前至少应间隔6个月。
588,1050



为了选择有效的化疗方案，一些 NCCN 成员机构正在使用化疗耐药性检测和/或其它生物标志物检测，以助在等效的化疗方案中进行选择。但当前的证据水平（3 类推荐）不足以取代标准化疗。^{1051,1052} NCCN 专家组认为，由于这种方法缺乏，不应推荐用体外化学敏感性测试来选择复发性卵巢癌的化疗方案（3类推荐）。SCO 也不建议进行化疗敏感性和耐药性测定，除非在临床试验环境中。¹⁰⁵³ 请注意，3类建议是指对干预措施有强烈的分歧。至少 3个不同的 NCCN 成员机构必须同意将3类干预纳入指南，否则它将被删除。

无论最初选择哪种方案，都应在 2 到4 个化疗周期（取决于药物）后进行重新评估，以确定患者是否从化疗中受益。在没有临床获益证据的情况下，采用连续 2 种化疗方案病情进展的患者，可能无法从其它治疗中获益。¹⁰²⁹ 应根据高度个体化的原则决定选择支持治疗、其它治疗或临床试验。对于有明确症状的肿瘤部位，制定适宜的放射野，局部放疗也可以提供有效的姑息治疗。^{1008,1009}

复发后治疗选择

NCCN 专家组认为目前不应推荐任何单一治疗药物作为复发性卵巢癌的治疗选择。根据专家意见，可选择一些毒性较低、有一定疗效的方案和药物。（见流程图中的系统治疗原则：上皮性卵巢（包括 LCOC）/输卵管/原发性腹膜癌可接受的复发性疾病治疗方案）。⁸⁷⁷

2007 年发表了一项复发性卵巢癌化疗的荟萃分析。¹⁰³⁵ 复发性治疗是指针对复发性癌症给予的治疗（例如，药物、放射或其它治疗），以控制复发性癌症的症状（包括临床症状、生化异常或影像学异常）、延长生存时间和提高生活质量为目的。

优选方案

NCCN 专家组总结了关于治疗复发性疾病的共识（参见流程图中的系统治疗原则：上皮性卵巢（包括 LCOC）/输卵管/原发性腹膜癌可接受的复发性治疗）。对于铂敏感复发，推荐以铂为基础的联合化疗（1类推荐）总共 6 个周期（参见卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：治疗方案中的持续性疾病或复发）。^{1035,1036} 对于不能耐受联合化疗的铂敏感患者，首选的单药是卡铂或顺铂。^{1036,1054,1055} 铂敏感复发性卵巢癌的首选方案包括卡铂/紫杉醇（1类推荐）、¹⁰³⁶ 卡铂/脂质体多柔比星（1类推荐）、¹⁰⁵⁶⁻¹⁰⁵⁸ 卡铂/紫杉醇周疗、⁷⁶⁰ 卡铂/白蛋白结合紫杉醇（用于紫杉醇过敏）、卡铂/多西紫杉醇、^{1059,1060} 卡铂/吉西他滨（已显示可改善 PFS）、^{1036,1054,1055} 顺铂/吉西他滨，或卡铂/吉西他滨/贝伐珠单抗。¹⁰⁵⁴

卡铂/脂质体多柔比星的 1类推荐是基于最近的数据和专家组的一致共识。^{1056,1057,1061-1064} 卡铂/脂质体多柔比星等效于卡铂/紫杉醇，但具有不同的不良反应。



卡铂/脂质体多柔比星更容易耐受；与卡铂/脂质体多柔比星相比，女性更倾向于不用卡铂/紫杉醇治疗。其它联合方案，包括贝伐珠单抗联合方案，将在以下段落中讨论。对于 2017 年的更新（第 1 版），NCCN 专家组增加了一项 2A 类推荐，将卡铂/白蛋白结合型紫杉醇作为铂敏感复发患者紫杉醇过敏患者的复发治疗。卡铂/白蛋白结合型紫杉醇在铂敏感患者中进行的 II 期研究的初步数据表明，总体反应率为 79%；CR 率为 39% (15/38)。¹⁰⁶⁵ 最近一项关于卡铂/白蛋白结合型紫杉醇治疗妇科肿瘤患者的研究包括 22 名卵巢癌患者；该方案耐受性良好，没有患者出现过敏反应。¹⁰⁰⁵

对于铂类耐药患者，首选非铂类药物或方案（即多西他赛、口服依托泊苷、吉西他滨、紫杉醇周疗联合或不联合培唑帕尼、脂质体多柔比星联合或不联合贝伐珠单抗、紫杉醇周疗/贝伐珠单抗、拓扑替康联合或不联合贝伐珠单抗）；通常使用单药序贯治疗。^{943,1066} 一项 II 期试验 (MITO-11) 评估了紫杉醇周疗联合（或不联合）培唑帕尼治疗铂类耐药或难治性晚期卵巢癌患者的疗效。¹⁰⁶⁶ 数据显示紫杉醇/培唑帕尼组与单独使用紫杉醇相比，PFS 增加（中位 6.35 个月 [95% CI, 5.36-11.02] 与 3.49 个月 [2.01-5.66]；HR, 0.42 [95% CI, 0.25-0.69]；P = 0.002）。贝伐珠单抗的联合方案 (AURELIA 试验) 将在本节后面描述（见本讨论中的贝伐珠单抗）。对于铂类耐药患者，联合治疗并不优于单药治疗。2017 年的更新（第 2 版），NCCN 专家组通过添加一个脚注给予了澄清了这一点，专家组指出对铂类敏感的复发性疾病建议采用基于铂类的联合方案，尤其是首次复发患者。

以下药物的反应率似乎相似：拓扑替康，20%；¹⁰⁶⁷ 吉西他滨，19%；^{1068,1069} 脂质体多柔比星，26%；¹⁰⁶⁸⁻¹⁰⁷⁰ 和口服依托泊苷，27%。¹⁰⁷¹ 在铂耐药患者中，多西他赛的反应率为 22%，紫杉醇周疗的反应率为 21%。^{1032,1072,1073} 报告表明，托泊替康周疗的毒性低于每日天给药方案。^{1074,1075} 姑息性化疗已被证明可以减轻铂类耐药患者的症状。¹⁰⁷⁶

其他潜在有效的药物

其他潜在有效的药物包括六甲密胺、卡培他滨、环磷酰胺、多柔比星、异环磷酰胺、伊立替康、美法仑、奥沙利铂、紫杉醇、纳米颗粒白蛋白结合紫杉醇（白蛋白结合型紫杉醇）、培美曲塞和长春瑞滨（参见流程图中的全身性治疗：可接受的复发治疗：卵巢上皮癌（包括 LCOC）/输卵管/原发性腹膜癌）。^{1073,1077-1081} 白蛋白结合型紫杉醇的总体反应率为 64%。¹⁰⁸² 长春瑞滨的缓解率为 20%。^{1083,1084} 六甲密胺具有 14% 的缓解率¹¹⁰⁸，异环磷酰胺的缓解率为 12%，¹⁰⁸⁵ 但是关于它们在紫杉醇耐药患者中使用的信息较少。在铂耐药患者中，培美曲塞的缓解率为 21%。^{1032,1072,1073} 单药紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇和奥沙利铂也可用于合适的铂耐药患者。^{959,1036,1072,1087} 如果疾病对铂类和紫杉类都耐药，卡培他滨具有一定的疗效。¹⁰⁸⁸ 其他烷化剂，包括环磷酰胺和美法仑，也可以使用。^{783,791} 此外，对于不能耐受化疗或对化疗无反应的患者可以选择用他莫昔芬或其他药物包括芳香酶抑制剂（如阿那曲唑和来曲唑）、醋酸亮丙瑞林或醋酸甲地孕酮。¹⁰⁸⁹⁻¹⁰⁹⁵ 治疗铂耐药患者的新型药物正在研发中。¹⁰⁹⁶



NCCN 专家组还推荐（2B类推荐），初始治疗 CR 的患者复发后，单药培唑帕尼是一种潜在有效的靶向治疗方法。¹⁰⁹⁷ 在 36 名患者的 2 期试验中，总体缓解率为 18%，少数患者有 3 级的(8%) 的 ALT 和 AST。

贝伐珠单抗

基于 2 期试验，专家组成员认为单药贝伐珠单抗是复发患者（尤其是腹水患者）的首选，对铂敏感或铂耐药复发女性，推荐单独使用贝伐珠单抗（2A 类推荐）。

542,943,1098,1099 单药贝伐珠单抗的反应率约为 20%；

542,1098,1100-1103 它可能引起高血压、动脉血栓形成或肠穿孔。有胃肠道穿孔风险的患者禁用贝伐珠单抗联合方案或单药贝伐珠单抗。^{825,1104} 对于 2017 年的更新（第 2 版），NCCN 专家组添加了一个关于贝伐珠单抗作为复发治疗（单药或联合疗法）的脚注，对先前接受过贝伐珠单抗治疗的患者，疗效的数据有限。NCCN 专家组还添加了另一个脚注，如果患者对下节中描述的初始复发化疗加贝伐珠单抗方案有反应，贝伐珠单抗可以继续作为单药维持治疗直至疾病进展或出现不可耐受的毒性（参见流程图中的系统治疗原则：可接受卵巢上皮（包括 LCOC）/输卵管/原发性腹膜癌的复发治疗）。

一些 3 期随机试验对贝伐珠单抗联合化疗治疗复发性卵巢癌（即 AURELIA、OCEANS）进行了评估。^{1004,1105} AURELIA 试验评估了贝伐珠单抗联合化疗（脂质体多柔比星、紫杉醇周疗或拓扑替康）与单独化疗对患有晚期铂耐药性卵巢癌患者的影响。对于接受贝伐珠单抗联合化疗的患者，主要终点 PFS 为 6.7 个月，而单独化疗为 3.4 个月。

贝伐珠单抗联合化疗组的中位 OS 为 16.6 个月，而单独化疗组为 13.3 个月；OS HR 为 0.85（95% CI, 0.66–1.08；P < .174）。贝伐珠单抗更较常见的不良反应是高血压和蛋白尿（≥ 2 级）。贝伐珠单抗组有 2.2% 的患者发生胃肠道穿孔。根据 AURELIA 试验的结果，NCCN 专家组为铂耐药的复发性卵巢癌患者推荐以下联合方案：每周一次紫杉醇/联合贝伐珠单抗、脂质体多柔比星/联合贝伐珠单抗以及拓扑替康/联合贝伐珠单抗。^{1104,1106}

一项 3 期随机试验 (OCEANS)，在先前未接受贝伐珠单抗治疗的铂敏感复发性卵巢癌患者中评估了卡铂/吉西他滨联合和不联合贝伐珠单抗的疗效。在 OCEANS 试验中，与单独化疗相比，接受化疗/贝伐珠单抗组的患者 PFS 增加了 4 个月（12.4 个月 vs 8.4 个月，P < .0001）。¹¹⁰⁵ 但最终生存分析显示与单独化疗相比，化疗/贝伐珠单抗组的 OS 没有增加（贝伐珠单抗/化疗：33.6 个月；单独化疗：32.9 个月；HR, 0.95；P = .65）。¹¹⁰⁷ 化疗/贝伐珠单抗组中有 2 名患者发生胃肠道穿孔。一名患者死于化疗/贝伐珠单抗组的颅内出血。对于 2017 年更新，NCCN 专家组根据临床经验将卡铂/吉西他滨/贝伐珠单抗从 2B 类推荐修订为 2A 类推荐。然而，对 1 类联合方案的推荐超过这种贝伐珠单抗联合方案。对有胃肠道穿孔风险的患者不推荐使用卡铂/吉西他滨/贝伐珠单抗方案。最近的一项 3 期随机试验 (GOG-0213) 评估了卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗对铂类敏感的复发性卵巢癌患者的复发治疗。¹¹⁰⁸



与单独化疗相比，接受化疗/贝伐珠单抗的女性的中位 OS 略有增加（42.2个月 [95% CI, 37.7-46.2] 和 37.3个月 [32.6-39.7]）（HR, 0.829; 95% CI, 0.683-1.005; P= .056）。两组中的大多数患者至少有一个 3 级或更严重的 AE（不良反应）；化疗/贝伐珠单抗组中 AE 的发生率为96% (317/325)，单独化疗组为86% (282/332)；这些 AE 中最常见的是高血压、疲劳和蛋白尿。贝伐珠单抗组发生了 9 例（3%）与治疗相关的死亡，而单独化疗组发生了 2 例（1%）死亡。对于 2017 年的更新，NCCN 专家组根据该试验添加了卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗作为潜在有效方案。

PARP 抑制剂

奥拉帕利

数据表明，作为 PARP 抑制剂的奥拉帕利 (AZD2281) 在 BRCA1 和 BRCA2 突变的患者中有效（BRCA1 和 BRCA2 突变患者的缓解率高于 BRCA 阴性患者），尤其是铂敏感患者。⁹³⁸⁻⁹⁴³ 如果是铂耐药或难治，则对奥拉帕利的反应率较低。^{939,941} 一项试验评估了奥拉帕利在复发性晚期卵巢癌女性中的疗效；总体反应率为 34%（CR, 2%；PR, 32%）。^{1109,1110} FDA 批准奥拉帕利用于接受 3 种或更多化疗方案治疗且具有胚系 BRCA 的晚期卵巢癌患者。^{1110,1111} 基于此试验和 FDA 批准，NCCN 专家组建议，已接受 3 线或更多线化疗并且具有胚系 BRCA 突变的晚期复发性卵巢癌患者（无论铂敏感还是铂耐药）推荐单药奥拉帕利治疗。FDA 推荐在 CLIA 批准的设施中进行测试或其它经过验证的测试。¹¹¹²

最近的一项 3 期随机试验 (SOLO2/ENGOT-Ov21) 评估了接受过 2 线或更多线化疗的铂敏感复发高级别浆液性卵巢癌、高级别子宫内膜样癌、原发性腹膜癌或输卵管癌 BRCA 突变患者 (n=295) 奥拉帕利（片剂）的维持治疗。⁹⁴⁴ 数据显示，接受奥拉帕利治疗的患者，中位 PFS (19.1 个月 [95% CI, 16.3-25.7]) 显著长于接受安慰剂组 (5.5 个月 [5.2–5.8])；HR, 0.30 [95% CI, 0.22–0.41], P<.0001) 的患者。与安慰剂 (8% [8/99]) 相比，接受奥拉帕利维持治疗的患者出现了更多的严重 AE (18% [35/195])。最常见的严重 (≥3 级) AE 包括贫血（奥拉帕利组为 19% [38/195]，安慰剂组为 2% [2/99]）、疲劳或虚弱（4% [8/195] 与 2% [2/99]）和中性粒细胞减少症（5% [10/195] 与 4% [4/99]）。在奥拉帕利组中，一名 (1%) 患者死于与治疗相关的 AE（急性髓系白血病）。FDA 最近批准奥拉帕利（片剂）作为复发性卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌女性的维持治疗，这些患者含铂化疗后已达到完全缓解或部分缓解。

基于该试验 (SOLO2/ENGOT-Ov21) 和 FDA 批准，2017 年的更新（第 3 版），NCCN 专家组建议考虑将奥拉帕利（片剂）作为接受 2 线或更多线化疗的卵巢癌女性患者的维持治疗。⁹⁴⁴ 请注意，奥拉帕利用于维持和复发治疗正从胶囊（最初的 FDA 批准）向片剂过渡。奥拉帕利片剂（100mg 和 150mg）不应被胶囊（50mg）替代，因为每种制剂的剂量和生物利用度存在差异。

卢卡帕利 Rucaparib

Rucaparib 也是一种口服 PARP 抑制剂。¹¹¹³ 最近的一项



2期试验 (ARIEL2) 评估了 rucaparib (卢卡帕利) 作为铂敏感复发卵巢癌患者的治疗。¹¹¹⁴ 与野生型 (n = 70) (5.2个月 [95% CI, 3.6-5.5]) 相比, BRCA 突变患者 (n = 40) (12.8个月 [95% CI, 9.0-14.7]) 的PFS增加 (HR, 0.27; 95% CI, 0.16–0.44, P<.0001)。对于服用 rucaparib 的女性, 严重的 AE 为小肠梗阻 (10/204 [5%])、肿瘤进展 (10 [5%]) 和贫血 (9 [4%])。试验期间, 3例患者死亡 (2例疾病进展; 1例败血症和疾病进展); 报告的死亡与治疗无关。基于该试验和 FDA 的批准, NCCN 专家组推荐单药卢卡帕利用于已接受 2 线或更多线化疗并具有 BRCA 突变 (如前所述检测到) 的铂敏感或铂耐药卵巢癌患者。^{1114,1115} NCCN 专家组认为 rucaparib 是铂类耐药患者的首选, 因为这种情况下, 好的选择已很少。在一项汇总分析中, 据报道, rucaparib 的总体缓解率对于铂敏感患者为 66% (52/79; 95% CI, 54-76), 对于铂耐药患者为 25% (5/20; 95% CI [9-49])。¹¹¹³ 最近的一项 1 至 2 期的研究报告称, 在接受卢卡帕利 2 至 4 个疗程治疗的铂敏感疾病和 BRCA 突变的患者中, 缓解率为 59.5%。¹¹¹³

尼拉帕利

尼拉帕利是另一种口服 PARP 1/2 抑制剂。¹¹¹⁶ 一项 3 期临床试验 (NOVA) 评估了尼拉帕利作为铂敏感复发卵巢癌患者的维持治疗。¹¹¹⁶ 对于在 2017 年的更新 (第 1 版) 中, NCCN 专家组添加了复查影像学来评估反应的建议。数据显示, 与安慰剂相比, 无论患者是否存在 BRCA 突变, 尼拉帕利都能提高 PFS。无胚系 BRCA 突变的患者 PFS 增加 (12.9 个月 vs. 3.8 个月)。具有胚系 BRCA 突变的女性的 PFS 增加幅度更大 (21.0 个月 vs. 5.5 个月) (HR, 0.27; 95% CI, 0.17–0.41)。

对于服用尼拉帕利的患者, 最常报告的 3 级或 4 级 AE 包括血小板减少症 (33.8%)、贫血 (25.3%) 和中性粒细胞减少症 (19.6%)。根据该试验和 FDA 的批准, 在 2017 年的更新 (第 1 版) 中, NCCN 专家组推荐尼拉帕利作为接受过 2 线或更多线含铂治疗, 且最近一次复发治疗线获得 CR 或 PR 的铂敏感患者的维持治疗。^{1116,1117}

少见卵巢癌

LCOC 包括癌肉瘤 (MMMT)、透明细胞癌、黏液癌、低级别 (1 级) 浆液性/子宫内膜样上皮癌、交界性上皮肿瘤、恶性性索间质瘤和恶性生殖细胞肿瘤。¹³⁹ WHO 女性生殖器官肿瘤分类对卵巢不同类型的 LCOC 做了完整的描述。(见流程图中的 *WHO 组织学分类*)。¹ 卵巢癌的 AJCC/FIGO 分期系统也用于对 LCOC 进行分期 (见流程图中分期: 表 1 和其他分期表)。专家组认为, 由于新的治疗方法可能成为 LCOC 的治疗靶点, 因此确定 LCOC 治疗靶点的途径是有价值的。¹³⁹ 然而, 这些肿瘤少见, 罕见组织学的数据有限, 很难获取前瞻性数据。目前对这些患者最合适的治疗方法, 即符合条件的患者进入临床试验, 不符合试验条件的则进行个体化的治疗。高级别浆液性卵巢癌的不同的静脉/腹腔化疗方案也可推荐用于 LCOC, 但是, 由于数据有限, 证据仅为 2A 类。

推荐检查

患者可以在 NCCN 成员机构获得咨询, 以获得对未确诊盆腔肿块的建议和治疗, 或之前活检诊断的恶性卵巢肿瘤。许多患者之前在其它机构接受过手术治疗。



组织学未确诊的盆腔肿块应按照流程描述进行评估和分期（参见流程图中的**卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：检查**）。通常对可疑的盆腔肿块进行手术才可以诊断 LCOC（参见流程图中的**卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：初始治疗**）。因此，LCOC的检查与其它类型卵巢癌相同，另外需检测肿瘤标志物并进行其它检测以确定特定的组织病理学类型（参见流程图中的**卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：检查**）。肿瘤标志物可包括 CA-125、抑制素、 β -hCG、甲胎蛋白(AFP)和癌胚抗原(CEA)。35岁以下盆腔肿块的女性应检测 AFP 水平以评估生殖细胞肿瘤并除外妊娠。⁴³³⁻⁴³⁵ 建议对黏液性组织学患者进行胃肠道评估，以确定是否原发于胃肠道的隐匿性肿瘤转移至卵巢。⁵²⁷ 建议希望保持生育能力的女性进行术中冰冻切片评估（见下一节）。

外科手术

与高级别浆液性卵巢上皮癌或MMMTs相比，许多 LCOC 发生在早期。一些肿瘤可能局限于单侧卵巢。因此，一些患者可以进行保留生育能力的手术，可以通过腹腔镜进行（参见流程图中的**手术原则**）。^{675,676,679,1118-1122} 如果术中冰冻切片结果提示肿瘤早期和/或低风险肿瘤（例如，恶性生殖细胞肿瘤、交界性上皮肿瘤、临床 I 期上皮性卵巢肿瘤、临床 I 期黏液性肿瘤或临床 I 期性索间质肿瘤），则可以进行保留生育能力的手术（如果技术上可行）。^{675,676,679,1119-1122}

不希望保留生育能力的患者；卵巢上皮癌 II、III 或 IV 期患者；性索间质肿瘤 II、III 或 IV 期患者；或 MMTs 患者都应根据卵巢癌指南进行全面的分期手术（参见流程图中的**手术原则**）。

LCOC 肿瘤的诊断后，患者可能已被转诊至 NCCN 成员机构。根据组织学诊断，推荐初始手术。通常，患者已经全面分期（符合 GOG 分期手术标准）并接受了肿瘤细胞减灭术。在某些情况下，在分期不完整（即子宫和/或附件完整、大网膜未切除、分期手术未记录）的情况下转诊。

透明细胞癌

透明细胞癌被认为是高级别肿瘤；比 LCOC 更常见。⁵⁶² 大多数透明细胞癌的 WT1 和雌激素受体均为阴性。⁵⁶² NCCN 指南提供了透明细胞癌治疗流程图（参见**不常见卵巢癌：卵巢透明细胞癌和流程图中的 WHO 组织学分类**）¹。因为通常对手术标本进行病理分析后才诊断为透明细胞癌，如流程图中所述，所以术前对可疑或可触及的盆腔肿块进行检查（参见流程图中的**卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：检查**）。

初始治疗包括完整的手术和全面的分期，之后是术后治疗（参见流程图中的**不常见卵巢癌：卵巢透明细胞癌**）¹¹²³。IA至C期透明细胞癌不建议进行保留生育能力的手术。淋巴结切除术已被证明可以提高生存率。¹¹²⁴



高级别浆液性卵巢癌和原发性腹膜癌的分期系统也用于透明细胞癌（参见流程图中的分期：表1）。⁵⁴⁷ Lynch综合征与子宫内膜样癌、透明细胞癌和乳头状浆液性癌的风险相关。¹¹²⁵⁻¹¹²⁷ IA至IC的透明细胞癌，术后治疗推荐使用高级别浆液性卵巢癌静脉紫杉烷（紫杉醇或多西紫杉醇）-卡铂方的标准方案。¹¹²⁴ 单侧透明细胞交界性肿瘤保留生育能力的手术和/或观察/监测是一种选择（见流程图中的*不常见卵巢癌：卵巢交界性上皮肿瘤[低度恶性倾向肿瘤]*）。II至IV期透明细胞癌患者，以卵巢上皮癌的标准方案进行术后化疗（例如，静脉卡铂联合紫杉醇、多西他赛或阿霉素脂质体）。晚期透明细胞癌患者的预后较差。^{1123,1124} 资料显示，对于透明细胞癌患者，术后6周期或3周期的化疗疗效相当。^{802,1128}

黏液癌

黏液性肿瘤少见，临床表现巨大的囊性肿物，充满腹部和盆腔，通常提示为黏液性肿瘤。卵巢黏液癌患者诊断常为早期，预后较好；5年DFS约为80%至90%。^{527,1129} 通常黏液性肿瘤患者（20-40岁）比高级别浆液性卵巢癌患者更年轻。NCCN指南提供了黏液癌的流程（参见流程图中的*不常见卵巢癌：卵巢黏液癌和WHO组织学分类*）¹。2017年更新（第1版），NCCN专家组添加了生育建议——如果以前未做过保留生育能力的手术，IA至C期可以进行。

通常因可疑的盆腔肿块手术后诊断为黏液癌（参见流程图中的*卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：初始治疗*）。因此，初始检查与其它类型的卵巢癌相同（参见流程图中的*卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：检查*）。这些患者的初始治疗包括全面的分期手术、术后治疗或观察（参见流程图中*不常见卵巢癌：卵巢黏液性癌*）。⁵²⁷ 对于疑似或确诊黏液性卵巢肿瘤的患者，也建议在初次手术时进行阑尾切除术。I期黏液性肿瘤可以进行保留生育的手术（参见流程图中的*不常见卵巢癌：卵巢交界性上皮肿瘤[低度恶性倾向肿瘤]*）。高级别浆液性卵巢上皮癌和原发性腹膜癌的癌症分期系统也用于黏液癌（参见流程图中的分期：表1）。⁵⁴⁷

组织学为黏液性的患者需附加胃肠道评估和CEA水平的检查，以确定患者是否为隐匿的胃肠原发灶转移到卵巢，或是卵巢原发性黏液癌（参见流程图中的*卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：检查*）。⁵²⁷ 卵巢原发性黏液性肿瘤不常见，而转移性卵巢黏液癌更常见；很难区分转移到卵巢的腺癌和原发性黏液癌。⁵⁷⁴⁻⁵⁷⁶ PAX8免疫染色可能有用。⁵⁷⁴

因为IA或IB期黏液性肿瘤大多为良性或临界性，建议术后观察和监测，这些肿瘤。^{527,562} IC期黏液性癌患者，术后选择包括：1) 观察；2) 静脉卡铂联合紫杉醇或多西紫杉醇化疗；3) 5-FU/亚叶酸/奥沙利铂胃肠道方案；4) 卡培他滨/奥沙利铂（胃肠道方案）。⁵²⁷



一些临床医生认为胃肠道方案是合适的，因为卵巢黏液癌与胃肠道肿瘤相似。¹¹³⁰ II 至 IV 期黏液癌患者，术后选择包括：1) 使用卵巢上皮癌方案的化疗（例如静脉卡铂与紫杉醇、多西紫杉醇或脂质体多柔比星）；2) 5-FU/亚叶酸/奥沙利铂（胃肠道方案）；或 3) 卡培他滨/奥沙利铂（胃肠道方案）。2017 年更新（第 1 版），NCCN 专家组增加了对黏液癌复发性肿瘤治疗的建议：1) 5-FU/亚叶酸/奥沙利铂联合或不联合贝伐珠单抗（贝伐珠单抗 2B 类）；或 2) 卡培他滨/奥沙利铂。



低级别浆液性癌

低级别浆液性癌是浆液性癌的一种亚型，在病理学上被认为与更常见的诊断为高级别浆液性癌不同，在上皮性卵巢癌中所占比例不到5%。^{139,1131} 低级别浆液性癌的特征是轻到中度的核非典型性，每10个高能场（HPF）有最多12次有丝分裂，而高级别浆液性癌的特征是显著的核异型性和每10个HPF超过12次有丝分裂。^{560,1131,1132} 此外，有丝分裂原活化蛋白激酶（MAPK）途径的活化突变经常在低级别而非高级别浆液性癌中发现；相反，TP53 突变通常与高级别而非低级别浆液性癌有关。¹¹³³⁻¹¹³⁸ 低级别浆液癌与更惰性的疾病有关，并且比高级别浆液性癌的发病年龄更小；然而，它们往往在诊断时已是晚期。^{560,579,1132,1139} 大约60%的低级别浆液性癌（高级别浆液性癌为2%）也与浆液性交界性肿瘤（低恶性潜能）有关。⁵⁶⁰ 由于这些区别，低级别浆液癌患者的治疗通常与高级别浆液癌不同，如下所述。

初始治疗

低级别浆液性癌的初始治疗包括全面分期的完全手术，然后是辅助治疗或观察。⁵⁷⁹ 低级别浆液性癌的诊断通常是在初次手术后通过全面的病理检查确诊。高级别浆液性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的分期系统也用于低级别浆液癌。⁵⁴⁷ 与高级别浆液性癌相比，低级别浆液性癌对化疗的反应通常较差；¹¹⁴⁰ 因此，不太倾向于在低级别浆液性癌患者中使用新辅助化疗。⁵⁷⁹

指南中根据分期对辅助治疗的建议进行了分层（参见 LCOC-6）。术后观察对IA和IB期患者是2A类建议，而对IC期患者是2B类建议。对IC期或II-IV期疾病患者推荐可选择的几种辅助全身治疗方案，包括紫杉醇/含铂方案，尽管关于低级别浆液性癌患者的全身治疗方案的数据有限。

低级别浆液性癌患者也可能受益于辅助化疗后的维持激素治疗。一项数据库研究观察到，II-IV期低级别浆液性癌患者在完成初始细胞减灭术和一线铂类化疗后接受维持激素治疗，其无进展生存期（PFS）比未接受维持激素疗法的患者更长（中位PFS为64.9个月 vs 26.4个月； $P<.001$ ）。研究中的大多数患者接受了来曲唑（54.3%），接受三苯氧胺的比例较低（28.6%）。根据这些数据，维持激素治疗（来曲唑、阿那曲唑、依西美坦、醋酸亮丙瑞林或三苯氧氨）是指南中的2B类建议。

辅助激素治疗作为辅助化疗的替代是这些患者的另一个潜在选择。¹¹⁴² 然而，由于没有支持性的前瞻性数据，这是指南的2B类推荐。目前正在进行一项针对低级别浆液性癌患者的紫杉醇/卡铂化疗后维持激素治疗与单独激素治疗的随机试验。¹¹⁴³



疾病复发的监测随访

不幸的是，患有低级别浆液性癌的患者，特别是晚期患者，可能会经历疾病复发；因此，对这些患者进行持续监测至关重要。该指南建议通过每2-4个月随访一次，持续2年，然后每3-6个月随访3年，然后在5年后每年随访一次来监测低级别浆液性癌的潜在复发（参见LCOC-7）。随访应包括体格检查（含盆腔检查）。如果先前没有做过肿瘤分子检测，建议进行肿瘤分子检测；在低级别浆液性癌中，更全面的体细胞基因检测可能非常重要，因为低级别浆液性癌的治疗选择有限。根据临床指征，还建议进行影像学检查、血常规和血生化检查。还应评估CA-125或其他肿瘤标志物，如果基线时升高。如果之前没有做过遗传风险评估，请转诊患者进行遗传风险评估。关于接受过低级别浆液性癌治疗的患者的长期健康护理指南，请参阅 NCCN生存指南（www.NCCN.org）。

复发治疗

NCCN指南为复发性低级别浆液性癌患者推荐了几种治疗选择（见LCOC-7）。对于无病生存期长、影像学上呈孤立肿块而非弥漫性癌和/或肠梗阻的患者，可以考虑进行二次细胞减灭术。系统治疗是该患者群体的另一种选择；然而，该指南强调，对于复发性疾病，没有标准的用药次序。因此，在开始全身治疗之前，应考虑既往治疗、疾病负荷、分子特征以及相对疗效和毒性特征，对每位患者进行个体化评估。在这种情况下，该患者群体的推荐全身治疗包括化疗（如果先前没有使用过）和激素治疗。^{579,1144}

然而据报道，复发的低级别浆液性癌可能比高级别浆液性癌更具化疗耐药性。¹¹⁴⁵ 因此，治疗复发性低级别浆液性癌的有效系统治疗选择仍然是一个未满足的需求。重要的是，最近的研究表明，MEK抑制剂在复发性低级别浆液性癌中具有疗效。一项2/3期开放标签的随机研究评估了曲美替尼（一种MEK1/2抑制剂）与五种标准治疗方案（SOC；紫杉醇、聚乙二醇脂质体多柔比星、拓扑替康、来曲唑或他莫昔芬）在260例复发性低级别浆液性癌患者中的疗效和安全性。¹¹⁴⁶ 与标准治疗组的7.2个月相比，曲美替尼组的中位无进展生存期为13.0个月（HR, 0.48; 95% CI, 0.36–0.64; P<.0001）。曲美替尼组的客观缓解率（ORR）为26%，显著高于SOC组的6%（P<.00001）。曲美替尼组报告的最常见的3级或4级不良事件是皮疹、贫血、高血压、腹泻、恶心和疲劳。由于本试验报告的优越结果，NCCN专家组建议曲美替尼作为复发性低级别浆液性癌患者的2A类选择。

在一项针对303名复发性低级别浆液性癌患者的3期开放标签研究中，评估了另一种MEK1/2抑制剂比美替尼（binimetinib）的疗效和安全性。¹¹⁴⁷ 患者随机接受比美替尼或医生选择的化疗（PCC；聚乙二醇脂质体多柔比星、紫杉醇或拓扑替康）。比美替尼组的中位PFS为9.1个月，PCC组为10.6个月（HR, 1.21; 95%CI, 0.79-1.86; P=.807）；



因此，本研究未达到盲法独立中心评审（BICR）的PFS的主要终点。然而，在某些终点方面，比美替尼在数值上优于PCC，如通过本地研究者评估的PFS（比美替尼组为12.5个月，而PCC组为11.6个月）和BICR的ORR（比美替尼组为16%，而PCC小组为13%）。此外，来自事后分析的PFS和ORR数据表明，对比美替尼的反应可能与KRAS突变的存在有关。根据这些数据，NCCN专家组建议将比美替尼作为复发性低级别浆液性癌患者的2B类选择。

近期，一种新的治疗选择可用于BRAF V600E突变的复发性低级别浆液性癌患者。2022年6月，美国食品和药物管理局加速批准选择性BRAF抑制剂达拉非尼与曲美替尼联合治疗患有BRAF V600E突变的不可切除或转移性实体瘤的成人和儿童患者（6岁及以上），这些患者在先前的治疗后取得了进展，并且没有令人满意的替代治疗方案。¹¹⁴⁸⁻¹¹⁵⁰ 该批准基于几项研究；其中之一是2期开放标签单臂 NCIMACH 试验（子方案H），在该试验中，对至少一种标准治疗进展的实体瘤、淋巴瘤或多发性骨髓瘤患者评估了达拉非尼与曲美替尼联合治疗。¹¹⁵¹ 在纳入初步分析的29名患者中，5例为低级别浆液性癌，1例为腹膜黏液性乳头状浆液性腺癌。总体人群的ORR为38%，PFS为11.4个月。值得注意的是，在所有6名原发性妇科癌症患者中观察到临床益处；5名患者在治疗后达到部分缓解（PR）（3名患者>12个月），1名患者在8个月内病情稳定（SD）。根据研究结果，达拉非尼与曲美替尼联合治疗已被添加到指南中，作为BRAF V600E 阳性肿瘤（包括低级别浆液性癌）患者的2A类复发治疗选择。

除考虑上述选项外，页可以考虑指南系统治疗原则部分列出的其他可接受的系统复发治疗（OV-C第8页和第9页，参见 <http://www.NCCN.org>）。临床试验登记和观察是复发性低级别浆液性癌患者的其他推荐选择。

为提升复发性低级别浆液性癌新治疗方案的可用性，NCCN小组开发了一个新的流程页面，其中包含复发性低级别浆液性癌的管理建议；有关更多详细信息，请参阅LCOC-7。

子宫内膜样上皮癌

本章节在讨论撰写中。



恶性生殖细胞肿瘤

这些恶性肿瘤包括无性细胞瘤、未成熟畸胎瘤、胚胎性癌和内胚窦瘤（卵黄囊瘤）（参见流程图中的**罕见卵巢癌：恶性生殖细胞肿瘤**和**WHO 组织学分类**）¹。这类肿瘤主要发生在儿童、青少年、年轻成年女性，临床上肿瘤常见为I期。诊断时中位年龄为16 - 20岁。^{428,1152}生殖细胞肿瘤是该年龄段的主要卵巢肿瘤。⁴⁷⁰如果考虑使用博来霉素，建议进行肺功能检查（参见流程图中的**卵巢上皮癌/输卵管癌/原发性腹膜癌：检查**）。^{433,1153}在有益腔肿块的年轻女性（<35岁）中，AFP升高提示存在生殖细胞肿瘤的可能。⁴³³⁻⁴³⁵然而，需要排除怀孕。性腺发育不全是发生生殖细胞肿瘤的高危因素。⁴⁷⁰恶性生殖细胞肿瘤预后良好。¹¹⁵⁴经过恰当的治疗，5年生存率超过85%。^{1152,1155,1156}

治疗

有保留生育意愿的，无论处于哪个阶段，都推荐保留生育能力的手术（参见流程图中的**罕见卵巢癌：恶性生殖细胞肿瘤**）。^{428,679,1156-1159}儿童或青少年的手术可能与成年女性的手术不同（见流程图中的**手术原则**）。在有早期生殖细胞肿瘤的儿童或青少年中，可以省略全面分期手术。^{685,1160}对于不希望保留生育能力的患者，建议初始手术行全面分期手术（参见**罕见卵巢癌：恶性生殖细胞肿瘤**）。⁴⁷⁰高级别浆液性卵巢癌和原发性腹膜癌的分期系统也适用于恶性生殖细胞肿瘤（见流程图中的**分期：表1**）。⁵⁴⁷全面分期手术后，建议I期无性细胞瘤或I期1级未成熟畸胎瘤患者观察随访。¹¹⁶¹

如果患者初次手术没有进行全面分期，推荐的治疗方式依赖于肿瘤的病理类型、影像学检查结果和肿瘤标志物（如AFP、 β -HCG）的水平、患者年龄以及是否希望保留生育能力（参见流程图中的**不常见卵巢癌：恶性生殖细胞肿瘤**）。选择保留生育能力手术的患者，必要时应选择超声检查进行随访；完成生育后可以考虑完成根治性手术（2B类）。

手术后，对于I期无性细胞瘤或I期I级未成熟畸胎瘤（基于欧洲和儿科报告）的患者，推荐观察随访。^{448,450,451,1162}对于部分IA或IB期生殖细胞肿瘤的儿童或青少年，亦可选择观察或化疗（参见流程图中的**不常见卵巢癌：恶性生殖细胞肿瘤**）。^{428,448,1162-1165}对于II-IV期无性细胞瘤或未成熟畸胎瘤的患者，建议术后化疗（参见流程图中的**系统治疗原则：系统治疗方案 - 恶性生殖细胞/性索-间质肿瘤**）。

术后化疗建议使用博来霉素/依托泊苷/顺铂（BEP）进行3至4个周期（2B类：3 vs. 4周期）：1）任何分期的胚胎性癌或内胚窦瘤；2）II-IV期无性细胞瘤；或3）I期、2至3级或II-IV期未成熟畸胎瘤（参见流程图中的**系统治疗原则：系统治疗方案 - 恶性生殖细胞/性索-间质肿瘤**）。^{1153,1166-1168}如果使用博来霉素，建议进行肺功能检查。^{1153,1155}推荐BEP方案治疗4个周期作为标准方案（2A类）。尽管大多数临床医生不采用BEP（3周给药）方案3个周期，但有人认为该方案对低危或I期患者是可行的（2B类推荐）。可参照斯隆凯特琳纪念癌症中心的标准来判断低危肿瘤。^{444,448,1169-1175}对于部分IB - III



期无性细胞瘤患者，降低化疗毒性非常重要。可以采用依托泊苷/卡铂3个疗程（卡铂 400 mg/m² [AUC = 5 ~ 6]，第 1 天；依托泊苷 120 mg/m²，第 1 - 3 天，每 4 周重复，3 个疗程）。¹¹⁷⁶ 即便在中性粒细胞减少的情况下，也不建议减少剂量或延迟化疗。

流程图中提供了生殖细胞肿瘤的监测建议（参见流程图中的**恶性生殖细胞和性索-间质肿瘤的监测**）。¹⁰¹⁷ 化疗后达到临床完全缓解的患者在头 2 年应每 2 - 4 个月检查一次 AFP 和 β-HCG 水平（如果起初是升高的）。对于标志物异常和有明确复发性病灶的患者，选择包括（2B 类）：1) 大剂量化疗；¹¹⁷⁷ 或 2) 考虑额外的化疗（参见流程图中的**系统治疗原则：系统治疗方案 - 恶性生殖细胞/性索-基质肿瘤**）。强烈建议将这些患者转诊至三级医疗中心进行骨髓干细胞移植咨询和潜在的治愈性治疗。一些病例报告显示，生殖细胞肿瘤患者在化疗之后可能会发生畸胎瘤生长综合征。¹¹⁷⁸⁻¹¹⁸¹

残留或复发性疾病

对于有影像学提示有残留肿瘤（手术和化疗后）但 AFP 和 β-HCG 正常的患者，可考虑手术切除肿瘤；也可选择随诊观察。选择影像学检查的频率应基于临床医师的判断评估。¹¹⁸² 根据临床获取的证据来决定下一步治疗选择：残余肿瘤、良性畸胎瘤或还是坏死组织（参见流程图中的**恶性生殖细胞肿瘤复发/持续性疾病的治疗**）。对于一线化疗后仍有明确残留肿瘤且 AFP 和/或 β-HCG 持续升高的患者，建议包括 TIP（紫杉醇、异环磷酰胺、顺铂）方案化疗¹¹⁸³ 或大剂量化疗。强烈建议将患者转

诊至三级医疗中心进行潜在的治愈性治疗。¹¹⁸⁴ 目前仅有小规模系列报道，没有成人患者的大型临床试验。

对于经过多种化疗方案治疗的复发或有残留肿瘤的患者，可以进入复发治疗模式（参见**系统治疗原则：可接受的系统治疗方案 - 流程中的恶性生殖细胞/性索间质肿瘤**），包括有潜在治愈可能的大剂量化疗或 TIP 方案。其他还有 VAC（长春新碱、更生霉素、环磷酰胺）、VeIP（长春碱、异环磷酰胺、顺铂）、VIP（依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂）、顺铂/依托泊苷、多西他赛/卡铂、紫杉醇/卡铂、紫杉醇/吉西他滨、紫杉醇/异环磷酰胺、多西他赛、紫杉醇、放疗或支持治疗等。^{1171,1184-1188} 这些复发治疗方案（参见流程图中的**系统治疗原则：系统治疗方案 - 恶性生殖细胞/性索-间质肿瘤**）并非适用于所有这类少见组织学类型的肿瘤；因此，应将患者转诊至三级医疗机构进行治疗。

恶性性索-间质肿瘤

恶性性索间质肿瘤罕见，包括颗粒细胞瘤（最常见）和支持-间质细胞瘤；它们通常预后良好。^{660,1189} 大多数颗粒细胞瘤患者是早期的；这种肿瘤往往是惰性的。⁶⁵⁹ WHO 关于卵巢癌完整组织学分类包括不同类型的性索-间质肿瘤；确定性索-间质肿瘤的良恶性很重要（参见流程图中的**WHO 组织学分类：性索-间质肿瘤**）。¹ 卵巢高级别浆液性癌和原发性腹膜癌的分期系统也适用于性索-间质肿瘤（参见流程图中的分期：表 1）。⁵⁴⁷



希望保留生育能力的 IA 或 IC 期性索-间质肿瘤患者应实施保留生育能力的手术（参见流程图中的 *不常见卵巢癌：恶性性索-间质肿瘤*）。^{658,659,1190,1191} 尽管建议对所有患者进行全面分期手术，但对肿瘤局限于卵巢的患者可以省略淋巴结切除术。¹¹⁹² 对于选择保留生育能力手术的患者，应在完成生育后实施全面分期手术（2B类）。术后治疗选择在NCCN指南中属2B类建议（参见流程图中的 *不常见卵巢癌：恶性性索-间质肿瘤*）。¹¹⁹² 对于高危 I 期患者（肿瘤破裂、1C 期、低分化和肿瘤大小超过 10–15cm⁴⁶⁷），术后建议观察或铂类化疗（均为 2B类）。¹¹⁹³ 对于低危 I 期患者（即没有高危特征）推荐观察（参见流程图中的 *恶性生殖细胞和性索-间质肿瘤的监测*）。如果初始治疗时抑制素水平升高的颗粒细胞瘤患者，在随诊时可以监测抑制素水平（2B类）。对于 II - IV 期患者，推荐的治疗（均为 2B类）包括放疗（病变范围局限者）或铂类化疗（首选 BEP 方案或紫杉醇/卡铂）。

1194-1197

流程图中提供了对恶性性索间质肿瘤的监测建议，该建议基于 SGO 的推荐（参见流程图中的 *恶性生殖细胞和性索-间质肿瘤的监测*）。¹⁰¹⁷ 建议对颗粒细胞肿瘤进行长期监测，因为它们可以在许多年后（例如 30 年）复发。^{660,1158,1189,1198} 对于 II - IV 期患者在随后出现临床复发时，治疗选择包括参加临床试验或进入复发治疗（参见流程图中的 *系统治疗原则：系统治疗方案 - 恶性生殖细胞/性索-间质肿瘤*）。^{1189,1198-1201}

化疗包括：多西他赛、紫杉醇、紫杉醇/异环磷酰胺、紫杉醇/卡铂和 VAC 方案。激素治疗包括：芳香化酶抑制剂、亮丙瑞林和他莫昔芬。注意，单药贝伐珠单抗或亮丙瑞林也是复发颗粒细胞瘤患者的一种治疗选择。

^{1201,1202} 也可考虑实施二次肿瘤细胞减灭术。姑息性局部放疗也可能有效。

癌肉瘤（恶性苗勒氏混合瘤）

MMMTs 是一种预后较差的罕见肿瘤；它们是流程图中最具侵袭性的肿瘤。¹²⁰³⁻¹²⁰⁶ 现在大多数病理学家认为 MMTTs 是低分化卵巢上皮癌（化生性癌）的一种变异。⁵⁶⁶ 无论年龄或分期如何，MMMTs 患者不适合进行保留生育手术。卵巢癌和原发性腹膜癌的分期系统也适用于 MMTTs（参见流程图中的 *分期：表 1*）。^{547,1205}

建议对 MMTTs 患者进行满意的减瘤手术（参见流程图中的 *手术原则*）。^{1205,1207-1209} 完成分期手术后，建议对 I 至 IV 期 MMTTs 患者采用几种术后化疗方案。I 至 IV 期 MMTT 或复发的患者可以使用卵巢上皮癌的共同初始化疗方案进行治疗；2017 年更新（第 1 版），专家组决定这些化疗方案为首选方案（参见流程图中的 *系统治疗原则：初始系统治疗方案*）。^{566,1210-1215} 例如，静脉卡铂联合紫杉醇、多西他赛、I-IV 期 MMTTs 患者建议使用阿霉素或脂质体多柔比星。卵巢癌描述腹腔化疗方案可用于特定的 MMTTs 患者。



其他术后化疗方案包括：顺铂/异环磷酰胺（2A类）、卡铂/异环磷酰胺（2A类）和异环磷酰胺/紫杉醇（2B类）。^{566,1203,1210,1216} 治疗后，对卵巢上皮癌的监测和随访建议也用于MMMTs。

交界性上皮肿瘤（低度恶性倾向肿瘤）

诊断

交界性上皮肿瘤是罕见的肿瘤，管理方式与高级别癌不同（参见流程图中少见卵巢癌：卵巢交界性上皮肿瘤 [低度恶性潜能肿瘤]）。^{1118,1217} 五年生存率超过 80%。¹²¹⁸ 与典型的浸润性卵巢癌患者相比，交界性上皮肿瘤更年轻，初诊时常为 I 期，适合接受保留生育功能的手术。^{1219,1220} 交界性肿瘤是一种原发性上皮病变，细胞学特征提示恶性肿瘤，但无明显的浸润，临床病程缓慢，预后良好。^{1221,1222}

交界性上皮肿瘤（也称为 LMP 肿瘤或非典型增殖性肿瘤）的名称多年来发生了变化。⁵⁶² 2016 和 2017 年卵巢癌 CAP 癌症协议使用了交界性而非 LMP。^{1223,1224} 交界性上皮肿瘤一般表现为浆液性或黏液性；也可能出现其它组织学亚型（参见流程图中的 *WHO 组织学分类*）。^{1,1118}

典型卵巢上皮癌的病理特征性是镜下和/或肉眼可见的浸润性腹膜种植病灶。然而，镜下很难显示肿瘤结节浸润的证据，因此，病理学家很少可以在镜下看到浸润性种植（仍然符合交界性上皮病变的诊断）。

治疗

手术是交界性上皮肿瘤的主要治疗方法，包括标准的卵巢癌减瘤手术或保留生育能力的手术，具体方式取决于术前评估和其它因素（参见流程图中不常见卵巢癌：卵巢交界性上皮肿瘤 [低度恶性倾向肿瘤]）。¹²²⁶ 交界性上皮肿瘤的组织学和临床特征决定了治疗：包括患的年龄¹²²⁰ 以及是否存在浸润性种植。应由妇科肿瘤科医生家进行评估。在 NCCN 成员机构，患者最初可能会因未确诊的盆腔肿块或已确诊为交界性上皮肿瘤而接受评估。NCCN 专家组成员不推荐手术后的积极治疗；观察是几种可能的方法之一。^{1118,1226} 虽然卵巢上皮癌的分期系统用于交界性上皮性肿瘤，但 NCCN 指南以浸润性种植与否确定术后治疗的需要（参见流程图中的不常见卵巢癌：卵巢边缘上皮肿瘤 [低度恶性倾向肿瘤]）。

希望保持生育能力的交界性上皮肿瘤患者可以接受仅限于 USO（保留子宫、对侧卵巢和对侧输卵管）的手术并切除残留病灶。^{675,676,1227} BSO 和保留子宫是特定患者的一种选择。如果患者不希望保留生育能力，建议进行标准的卵巢癌手术（TAH、BSO 和必要的减瘤术）并切除残留病灶。交界性上皮肿瘤淋巴结切除术和大网膜切除术提高分期，但是数据并未显示生存率增加。^{728,1228} 根据具体情况考虑淋巴结评估。



交界性上皮肿瘤既往手术不完整和/或初次开腹手术无全面分期，是否浸润性种植是保留生育功能及治疗决策的依据（参见流程图中的少见卵巢癌中先前的非全面手术切除途径：卵巢交界性上皮肿瘤 [低度恶性倾向肿瘤]）。要求保留生育功能的患者应该进行保留生育功能的手术和切除残余病灶。一些临床医生认为，交界性上皮肿瘤患者腹膜表面有浸润性种植预后较差；因此对于这些患者，可以考虑采用低级别（G1）浆液性癌相同的术后化疗方案（参见流程图中的少见卵巢癌：卵巢交界性上皮肿瘤 [低度恶性倾向肿瘤]）。^{1219,1220,1229} 推荐术后卡铂联合多西他赛或紫杉醇IV。IP 或 IV 化疗对交界性上皮肿瘤患者的获益存在争议。浸润性种植的重要性仍在研究中。^{1118,1230} 对镜下无浸润性种植的患者术后化疗的获益尚未得到证实。¹²³¹ 所有患者虽然可以选择观察，但有浸润性种植患者的证据等级是 3 类，无浸润性种植患者的证据等级是 2B 类（参见流程图中少见卵巢癌：卵巢交界性上皮肿瘤 [低度恶性倾向肿瘤]）。

随访

手术后的治疗取决于有无浸润性种植。有浸润性种植的患者，初始治疗方法可能包括采用与低级别（G1）浆液性癌相同的化疗方案或者观察（3类）（参见流程图中的少见卵巢癌：卵巢交界性上皮肿瘤 [低度恶性倾向肿瘤]）。¹²³⁰

无浸润性种植的患者可以观察（2B类）和密切监测（见流程图中的少见卵巢癌中的监测/随访：卵巢交界性上皮肿瘤 [低度恶性倾向肿瘤]）。^{1219,1232} 保留生育功能的患者，监测过程中必要时行超声检查。生育完成后，应补充完整切除手术（2B类）。¹¹¹⁸

复发

临床复发时，酌情术前评估和减瘤术。低级别浸润性癌或交界性上皮肿瘤伴随浸润性种植的治疗可按照低级别（G1）浆液性癌的治疗建议；有浸润性种植的治疗方案等同于卵巢上皮性癌（参见流程图中少见卵巢癌的复发治疗：卵巢交界性上皮肿瘤 [低度恶性倾向肿瘤]）。推荐非浸润性种植继续观察。

总结

上皮性卵巢癌是美国妇科癌症死亡的主要原因，也是美国女性癌症死亡的第五大常见原因。超过 70% 的患者处于晚期。不支持对普通人群进行卵巢癌常规筛查，目前任何专业协会都不推荐常规筛查。该 NCCN 指南讨论了上皮性卵巢癌和 LCOC，包括癌肉瘤（卵巢的 MMTs）、透明细胞癌、黏液癌、低级别浆液性癌/子宫内膜样上皮癌、交界性上皮肿瘤（也称为 LMP 肿瘤）、恶性性索-间质瘤和恶性生殖细胞瘤。原发性腹膜癌和输卵管癌的治疗方式与上皮性卵巢癌相同。



WHO有关卵巢癌的完整组织学分类描述了不同类型的LCOC。专家组成员认为，由于新的治疗方法前景良好，因此进一步检测LCOC可能的治疗靶点信号通路是有应用价值的。然而，由于该类型肿瘤的少见，使相关组织学的数据有限且很难获得前瞻性数据。符合条件的患者进行临床试验，不符合试验条件的患者制定个性化的治疗方案，可能是目前对这些患者最合适的治疗方法。

大多数卵巢癌，包括LCOC，均通过活检或手术标本病理检查后诊断。根据已发表的临床获益结果，建议（1类）由妇科肿瘤专科医生进行初次手术。术中高度可疑卵巢癌的初始治疗包括全面分期手术和减瘤手术，术后大多数（但不是全部）患者应接受全身化疗。临床II、III或IV期的初始治疗推荐减瘤手术。对于大多数患者，初始手术应包括子宫切除术、BSO和必要的减瘤术。满意的减瘤术的术式包括：根治性盆腔切除术、肠切除术和/或阑尾切除术、淋巴结切除术、膈肌或其他腹膜表面剥离术、脾切除术、部分肝切除术、部分胃切除术或部分膀胱切除术和/或输尿管膀胱造口术、胆囊切除术，和/或远端胰腺切除术。大多数患者行子宫切除术和BSO、大网膜切除术和可疑/肿大淋巴结的淋巴结切除术。II期或III期侵袭性上皮性卵巢癌或腹膜癌手术减瘤后有少量残余病灶可以推荐行IP治疗。这些患者在初始手术时可放置IP导管。

III期接受满意的减瘤术后，IP方案的中位生存时间为65.6月。剂量密集型周疗紫杉醇/卡铂方案，中位OS为100.5月。

要求保留生育功能的年轻患者，包括单侧I期肿瘤（1A和1C期，除外1B期）和/或低风险卵巢肿瘤（如早期、1级肿瘤；交界性肿瘤），USO（保留子宫和对侧卵巢）和全面分期手术已经足够。希望保留生育功能的IB期患者，建议进行BSO（保留子宫）和全面分期手术。

大多数上皮性卵巢癌应接受术后全身化疗。在病程特定的阶段可行姑息治疗。关于初始系统治疗的推荐包括IV伴[或不伴]IP。所有方案（包括联合IV/IP化疗）均可用于上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌和输卵管癌；其中一些方案被推荐用于某些LCOC。肿瘤负荷巨大III至IV期或潜在的高危手术者，推荐NACT（1类）；在NACT之前，妇科肿瘤专科医生应全面评估。

对于所有患者，NCCN指南建议对症处理、最佳支持治疗和长期健康护理；适当时患者应行姑息治疗评估。教育患者关注复发的症状和体征，例如盆腔疼痛、腹胀、早饱、梗阻、体重减轻和疲劳。复发性疾病可以通过临床（例如盆腔疼痛、体重减轻）、生化（即CA-125水平升高）和/或影像学确定。



NCCN 指南推荐了许多不同的复发治疗方案和药物；其中一些被推荐为首选方案。卵巢癌患者通常会接受多个疗程的复发治疗。初始化疗后 6 月或更长时间复发为铂敏感复发。6 个月内复发的为铂耐药复发。铂敏感复发首选以铂类为基础的联合化疗，尤其是首次复发者。铂耐药复发，首选非铂类药物或方案。2017 年的一些新增治疗方案包括：1) 用于一线治疗的卡铂/脂质体多柔比星；2) 尼拉帕利和奥拉帕利维持治疗；3) 卢卡帕利 (rucaparib)、卡铂/白蛋白结合紫杉醇和卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗。