

DOI: 10.19538/j.fk2024020113

《2024 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌 临床实践指南(第1版)》解读

卢淮武,徐冬冬,赵喜博,彭宣玮,叶栋栋,吴 斌,霍楚莹,林仲秋

关键词: NCCN 指南; 卵巢癌; 输卵管癌; 原发性腹膜癌; 解读**Keywords:** NCCN guidelines; ovarian cancer; fallopian tube cancer; primary peritoneal cancer; interpretation**中图分类号:** R737.3 **文献标志码:** A

近日,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)公布了《2024 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第1版)》。新版指南在卵巢癌化疗、靶向治疗、基因检测等方面有重要更新。现对新版指南进行简要解读。

1 2024 指南主要更新

(1)更新部分名词术语,卵巢黏液癌改为卵巢黏液性肿瘤,卵巢交界性上皮性肿瘤改为卵巢浆液性交界性肿瘤。(2)术前CT检查推荐选择口服和静滴增强剂(除非禁忌),必要时使用直肠增强剂。其他肿瘤标志物检查新增人附睾蛋白4(HE4)。(3)对于没有BRCA1/2突变的患者,进一步检测同源重组修复缺陷(HRD)状态可获得有关聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂治疗获益的信息。(4)区分铂敏感和铂耐药复发并非有明确的界限,在确定治疗方案时应根据临床判断灵活掌握。铂耐药是指:初治、维持治疗或复发治疗期间病情进展或治疗期间病情稳定或持续存在(不包括维持治疗期间稳定)或化疗结束后完全缓解(CR)和复发小于6个月。铂敏感是指:化疗结束后完全缓解和复发 $\geq$ 6个月。(5)依据2020年世界卫生组织(WHO)女性生殖肿瘤分类第5版进行病理分类。病理标本检测方案更新为美国癌症联合委员会(AJCC)/国际癌症控制联盟(UICC)TMN第8版。(6)已手术切除且需要减少化疗毒性的无性细胞瘤,推荐“依托泊苷+卡铂”方案用于II~III期患者。(7)小儿或青春期末患者的生殖细胞肿瘤的处理推荐咨询儿科肿瘤医生。(8)LCOC-13分出新增页LCOC-14,恶性生殖细胞肿瘤治疗后达临床缓解后观察,发现异常肿瘤标志物及明确的复发病灶可以选择二线化疗(2B类)或高剂量化疗+造血干细胞移植(2B类),新增“部分病人可以考虑手术”。(9)对于铂耐药复发、未控或稳

定或持续疾病,化疗后 $<$ 6个月复发患者,可以考虑局部放疗改善症状或治疗寡转移病灶。(10)卵巢浆液性交界性上皮肿瘤随访由原来5年内每3~6个月1次改为每3~12个月1次,此后根据临床表现决定。(11)美国病理学家协会(CAP)方案更新到2023版本,CAP方案要点增加分期信息[国际妇产科联盟(FIGO)和TMN]。(12)肿瘤分子检测推荐新增人表皮生长因子-2(HER-2)免疫组化检测。(13)II期、体系或胚系BRCA1/2突变、初始化疗未包含贝伐珠单抗的患者,治疗后达到CR者可以选择观察。(14)II~IV期患者初始化疗包含贝伐珠单抗的HRD和BRCA突变患者,奥拉帕利加贝伐珠单抗维持治疗为1类推荐,新增不能耐受奥拉帕利者可改为贝伐珠单抗+尼拉帕利(2A类),并介绍了尼拉帕利+贝伐珠单抗方案的剂量、用法及使用时间。(15)铂敏感复发治疗缓解后PARP抑制剂维持治疗推荐用于BRCA1/2突变患者,如果之前未使用过PARP抑制剂维持治疗,复发后PARP抑制剂维持治疗为1类推荐;之前用过PARP抑制剂维持治疗,但在维持治疗期间疾病无进展者再使用PARP抑制剂维持治疗为2A类推荐。同时根据美国食品药品监督管理局(FDA)批准的适应证将铂敏感复发PARP抑制剂维持治疗的适应证修改为“尼拉帕利限于BRCA胚系突变患者,奥拉帕利和卢卡帕利限于BRCA突变(包括胚系和体系突变)患者”。(16)高级别浆液性癌、高级别子宫内膜样癌(G2/3)、透明细胞癌、癌肉瘤I~IV期化疗方案中,某些情况有效方案增加“紫杉醇/顺铂”(2A类)。I期化疗方案删除“多西他赛/奥沙利铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持治疗”。(17)高级别浆液性癌、高级别子宫内膜样癌(G2/3)、透明细胞癌、癌肉瘤II~IV期化疗方案中,某些情况有效化疗方案增加“静滴/腹腔,紫杉醇/卡铂”(2A类),并介绍了用法和用量。(18)铂敏感复发卵巢癌化疗方案中,某些情况有效方案增加叶酸受体 α (FR- α)表达肿瘤“mirvetuximab soravtansine-gynx/贝伐珠单抗”(2B类)。(19)铂耐药复发,其他推荐方案增加“环磷酰胺(口服)+帕博利珠单抗+贝伐珠单抗”(2A类)。某些情况有效方案增加“fam-trastuzumab deruxtecan-nxki [HER-2阳性肿瘤(免疫

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科,广东广州510120

通讯作者:林仲秋,电子邮箱:lin-zhongqiu@163.com

组化+++或++)，2A类]。“mirvetuximab soravtansine-gynx/贝伐珠单抗(FR-α表达肿瘤)”由2B类改为2A类。(20) IC~IV期低级别浆液性癌、G1级子宫内膜样癌的内分泌治疗新增“戈舍瑞林”，IC~IV期低级别浆液性癌的内分泌维持治疗不再推荐“他莫昔芬”。复发内分泌治疗不再推荐他莫昔芬。低级别浆液性癌使用来曲唑维持治疗推荐级别改为2A类。I期子宫内膜样癌使用来曲唑维持治疗推荐级别为2B类。(21)性索间质肿瘤辅助治疗，以铂为基础的化疗推荐等级从2B类改为2A类。(22)对于初治化疗后影像学有残留病灶而肿瘤标志物正常的恶性生殖细胞肿瘤，可以活检或考虑手术切除或者观察，如确诊残留病灶为恶性，新版指南删除了增加额外2周期以铂为基础的化疗，推荐直接紫杉醇+异环磷酰胺+顺铂(TIP)方案或高剂量化疗+造血干细胞移植(HCT)。

2 上皮性卵巢癌/输卵管癌/原发性腹膜癌手术原则

2.1 总原则 (1)推荐由妇科肿瘤医生完成手术。(2)绝大多数卵巢癌患者选择开腹手术，下腹正中切口可用于全面分期手术、初始和间歇性减瘤术或再次减瘤术。(3)微创手术应由有经验的医生施行，可考虑用于经选择的早期疾病、评估初治和复发患者能否达到满意减瘤术、经选择的间歇性减瘤术，减瘤术不理想者须及时中转开腹。(4)术中冰冻病理检查有助于选择手术方案。(5)如考虑腹腔化疗，建议放置腹腔输液港。

2.2 手术记录 手术记录必须描述以下内容：(1)减瘤术前盆腔、中腹部、上腹部原发疾病的范围。(2)减瘤术后残留病灶的数量。(3)完整或不完整切除，如果不完整切除，记录病灶的大小和数目。注明是粟粒状病灶还是小病灶。

2.3 初治局限于卵巢或盆腔(评估为 I A~II A期)的浸润性上皮性卵巢癌手术步骤 尽最大努力切除盆腔所有肿瘤组织并评估上腹部或腹膜后的隐匿性病灶。(1)进入腹腔后，抽吸腹水或腹腔冲洗液行细胞学检查。(2)对腹膜表面进行全面诊视，可能潜在转移的腹膜组织或粘连组织都要切除或病理活检；如果没有可疑病灶，则行腹膜随机活检并至少包括双侧盆腔、双侧结肠旁沟、膈下(也可使用细胞刮片进行膈下细胞学取样和病理学检查)。(3)切除子宫和双附件，尽力完整切除肿瘤并避免肿瘤破裂。(4)期望并符合保留生育功能指征的患者，可考虑行单侧附件切除术或切除双侧附件保留子宫。(5)切除大网膜。(6)系统切除下腔静脉和腹主动脉表面及两侧的主动脉旁淋巴结，上界至少达到肠系膜下动脉水平，最好达到肾血管水平。(7)切除盆腔淋巴结时最好包括髂内、髂外、髂总血管表面和内侧淋巴结和闭孔神经上方的淋巴结。(8)术中冰冻确认的黏液性癌，如无可疑增大的淋巴结，可考虑不切除淋巴结。

2.4 初治累及盆腔和上腹部(评估≥ II B期)浸润性上皮性卵巢癌肿瘤细胞减灭术(PDS)手术步骤 尽最大努力切除所有盆腔、腹部和腹膜后肿瘤病灶。满意减瘤术标准为残

余肿瘤病灶直径<1cm，尽量达到无肉眼残留病灶。(1)取腹水进行细胞学检查。(2)切除肿瘤累及的所有大网膜。(3)切除能够切除的术前影像学或术中探查发现的肿大或者可疑淋巴结；临床阴性淋巴结不需要切除。(4)为达到满意的减瘤术，可根据需要切除肠管、阑尾、脾脏、胆囊、部分肝脏、部分胃、部分膀胱、胰尾、输尿管及剥除膈肌和其他腹膜。(5)减瘤术后残余小病灶的上皮性卵巢癌或腹膜癌患者是腹腔化疗的适应证，可以考虑在初次手术时放置腹腔化疗输液港。

2.5 侵袭性上皮性卵巢癌新辅助化疗后中间性肿瘤细胞减灭术(IDS) 间歇性减瘤术也须尽最大努力达到最大的减瘤效果，尽力切除腹部、盆腔和腹膜肉眼可见病灶。(1)对化疗反应良好或者疾病稳定者，新辅助化疗3~4疗程后可行间歇性减瘤术。手术时机并没有前瞻性证据，可根据患者个体化因素而定。(2) III期患者接受间歇性减瘤术后可以考虑使用顺铂(100mg/m²)腹腔热灌注化疗；在腹腔热灌注开始时使用硫代硫酸钠持续静滴以保护肾功能。(3)探查所有腹膜表面，任何可疑潜在转移的腹膜表面或粘连都必须选择性的切除或活检。(4)切除大网膜。(5)切除可以切除的可疑和(或)增大的淋巴结。初次诊断时疑有潜在转移可能的淋巴结也必须切除，即使术中探查无可疑或增大。(6)为达满意的减瘤术，可根据需要切除肠管、阑尾、剥除膈肌、其他腹膜、脾脏、胆囊、部分肝脏、部分胃、部分膀胱、胰尾、输尿管和(或)远端胰腺。

2.6 针对BRCA/HBOC综合征患者的降低患卵巢癌风险的附件切除术方案 参见本刊2019年第35卷第5期《2019 NCCN卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南》解读。

2.7 特殊情况处理

2.7.1 保留生育功能手术 希望保留生育功能的早期患者或者低风险恶性肿瘤(早期上皮性卵巢癌、低度恶性潜能肿瘤、生殖细胞肿瘤或恶性性索间质细胞瘤)可行保留生育功能手术，即行单侧附件切除术或双侧附件切除术保留子宫。有保留生育功能指征者建议转诊至生殖内分泌专家进行咨询评估。需进行全面的手术分期以排除更晚期疾病。儿童/青少年/年轻成人(≤25岁)、临床明确的早期生殖细胞肿瘤可以不切除淋巴结。

2.7.2 黏液性肿瘤 原发卵巢浸润性黏液性肿瘤并不常见。必须对上下消化道进行全面评估以排除消化道转移癌。怀疑或确诊黏液性癌的患者需切除外观异常的阑尾。外观正常阑尾不须切除。术中冰冻确诊者，如无可疑或增大的淋巴结，可以不切除淋巴结。

2.7.3 卵巢交界性肿瘤(LMP) 淋巴结切除术可能提高分期，但并不影响总体生存率。大网膜切除和腹膜多点活检可使近30%患者提高分期并可能影响预后。

2.7.4 复发患者二次减瘤术 初次化疗结束后>6个月、一般情况良好、无腹水、病灶孤立可以完整切除者，可考虑

二次减瘤术。可以使用有效的评分方法评估是否进行二次减瘤术。除了通过影像学,也可以采用腹腔镜评估能否完整切除病灶。二次减瘤术可选择开腹或微创方式进行。

2.7.5 辅助性姑息手术 对接受姑息治疗的晚期卵巢癌患者,如有可能需要行以下辅助性手术:腹腔穿刺术/留置腹膜透析导管、胸腔穿刺术/胸膜融合术/胸腔镜下留置胸腔导管、放置输尿管支架/肾造瘘术、胃造瘘术/放置肠道支架/手术缓解肠梗阻。

3 病理诊断原则

肿瘤分子检测更新:(1)首诊(up-front setting)时,体细胞检测至少包含可以提供明确有效干预措施的项目,包括 *BRCA1/2*、杂合性丢失(LOH)或无胚系 *BRCA* 突变的同源重组修复状态。(2)复发时,至少检测以前未检测的对肿瘤特异性或泛癌靶向治疗存在潜在获益的项目,包括但不限于:*BRCA1/2*、HR 状态、微卫星不稳定性(MSI)、肿瘤突变负荷(TMB)、错配修复(MMR)、HER-2、FR- α 、*RET*、*BRAF* 和 *NRK*。更全面的检测对缺少有效治疗措施的少见的病理组织类型尤为重要。(3)分子检测最好采用最新获得的组织标本或血液标本。(4)如不能获得组织进行检测,推荐进行循环肿瘤DNA(ctDNA或液体活检)检测。(5)分子检测应在经过 CLIA 批准验证的机构进行。传统病理学推荐内容见本刊 2019 年第 35 卷第 5 期《2019 NCCN 卵巢癌包括输卵

管癌及原发性腹膜癌临床实践指南》解读。

4 全身治疗原则

化疗总原则、初治、新辅助化疗和复发化疗原则无更新,见本刊 2021 年第 37 卷第 4 期《2021 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南》解读。

4.1 PARP 抑制剂维持治疗原则

4.1.1 初始治疗后维持治疗(一线维持治疗) 部分新诊断的 II ~ IV 期高级别浆液性癌、G2/3 子宫内膜样癌,或 *BRCA1/2* 突变的透明细胞癌和癌肉瘤在手术和以铂为基础的一线治疗后达到 CR 或部分缓解(PR),接受 PARP 抑制剂维持治疗可能获益。II 期患者和少见病理类型患者初始治疗后使用 PARP 抑制剂维持治疗的数据有限,II 期治疗后 CR 患者可以选择观察。

4.1.2 复发治疗后维持治疗 部分复发患者以前没用过 PARP 抑制剂或经过以铂为基础的化疗达到 CR 和 PR 后使用 PARP 抑制剂维持治疗可能获益。

4.2 PARP 抑制剂使用的注意事项 必须严密监测血常规、肾功能和肝功能。

使用尼拉帕利必须监测血压,使用其他 PARP 抑制剂也推荐监测血压。必须根据毒性反应调整合适的剂量。使用前请认真阅读使用说明书。PARP 抑制剂用法见表 1。

表 1 PARP 抑制剂用法

用药方案	用药方法	剂量	疗程
奥拉帕利+贝伐珠单抗	初始化疗包含贝伐珠单抗的维持治疗	奥拉帕利:300mg,每日 2 次;贝伐珠单抗 15mg/kg,静滴,每 21d	奥拉帕利:用药至疾病进展或不可接受的毒性反应或用药达到 2 年 贝伐珠单抗:用药至疾病进展或不可接受的毒性反应或用药到 15 个月
尼拉帕利+贝伐珠单抗	初始化疗包含贝伐珠单抗的维持治疗	尼拉帕利:300mg,每日 1 次[或 200mg,每日 1 次,体重<77kg 和(或)血小板<150×10 ⁹ /L]; 贝伐珠单抗 15mg/kg,静滴,每 21d	尼拉帕利:用药至疾病进展或不可接受的毒性反应或用药到 36 个月 贝伐珠单抗:用药至疾病进展或不可接受的毒性反应或用药到 15 个月
尼拉帕利单药	初始化疗后维持治疗	300mg,每日 1 次,[或 200mg,每日 1 次,体重<77kg 和(或)血小板<150×10 ⁹ /L]	用药至疾病进展或不可接受的毒性反应或用药到 36 个月
	复发化疗后维持治疗	300mg,每日 1 次[或 200mg,每日 1 次,体重<77kg 和(或)血小板<150×10 ⁹ /L,2~3 个月如无血液毒性可考虑加量至 300mg,每日 1 次]	用药至疾病进展或不可接受的毒性反应
奥拉帕利单药	初始化疗后维持治疗	300mg,每日 2 次	用药至疾病进展或 CR 达 2 年或不可接受毒性反应(在临床试验中 PR 患者用药 2 年后继续用药)
	复发化疗后维持治疗	300mg,每日 2 次	用药至疾病进展或不可接受的毒性反应
卢卡帕利	初始化疗后维持治疗	600mg,每日 2 次	用药至疾病进展或不可接受的毒性反应或用药达到 2 年
	复发化疗后维持治疗	600mg,每日 2 次	用药至疾病进展或不可接受的毒性反应

5 化疗方案

化疗方案有调整,见表2~10。

表2 I 期上皮性卵巢/输卵管/原发性腹膜癌初始全身治疗方案

I 期	首选方案	其他推荐方案	某些情况下有效方案
高级别浆液性癌 子宫内膜样癌(G2/3) 透明细胞癌 癌肉瘤	紫杉醇/卡铂,3周疗	卡铂/脂质体多柔比星 多西他赛/卡铂	紫杉醇/顺铂 卡铂/异环磷酰胺(癌肉瘤) 顺铂/异环磷酰胺(癌肉瘤) 紫杉醇/异环磷酰胺(癌肉瘤)
黏液性癌(I C期,G1~3)	氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸/奥沙利铂 卡培他滨/奥沙利铂 紫杉醇/卡铂,3周疗	卡铂/脂质体多柔比星 多西他赛/卡铂	紫杉醇/顺铂
低级别浆液性癌 (I C期) G1子宫内膜样癌(I C期)	紫杉醇/卡铂,3周疗±来曲唑维持治疗(2B类)或其他内分泌治疗(2B类) 治疗(2B类) 激素治疗[芳香化酶抑制剂(阿那曲唑,来曲唑,依西美坦)] (2B类)	卡铂/脂质体多柔比星±来曲唑维持治疗(2B类)或其他内分泌治疗(2B类) 多西他赛/卡铂±来曲唑维持(2B类)或其他内分泌治疗(2B类) 激素治疗(醋酸亮丙瑞林,戈舍瑞林,他莫昔芬,氟维司群)(2B类)	紫杉醇/顺铂

表3 II~IV期上皮性卵巢/输卵管/原发性腹膜癌初始全身治疗方案

II~IV期	首选方案	其他推荐方案	某些情况有效
高级别浆液性癌 子宫内膜样癌(G2/3) 透明细胞癌 癌肉瘤	紫杉醇/卡铂,3周疗 紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持(注:ICON-7&GOG-218方案,也可用FDA批准的同类药代替贝伐珠单抗,下同) GOG-218方案,也可用FDA批准的同类药代替贝伐珠单抗,下同)	紫杉醇周疗/卡铂周疗(注:用于一般情况较差的患者,下同) 多西他赛/卡铂 卡铂/脂质体多柔比星 紫杉醇周疗/卡铂3周疗 多西他赛/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持(GOG-218)	紫杉醇/顺铂 多西他赛/奥沙利铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持 腹腔/静滴 紫杉醇/卡铂 腹腔/静滴 紫杉醇/顺铂(II~III期满意减瘤术患者) 卡铂/异环磷酰胺(癌肉瘤) 顺铂/异环磷酰胺(癌肉瘤) 紫杉醇/异环磷酰胺(癌肉瘤,2B类)
黏液性癌	氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸/奥沙利铂±贝伐珠单抗(贝伐珠单抗2B类) 卡培他滨/奥沙利铂±贝伐珠单抗(贝伐珠单抗2B类) 紫杉醇/卡铂,3周疗 紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持(ICON-7 & GOG-218)	紫杉醇周疗/卡铂周疗 多西他赛/卡铂 卡铂/脂质体多柔比星 紫杉醇周疗/卡铂3周疗 多西他赛/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持(GOG-218)	紫杉醇/顺铂 多西他赛/奥沙利铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持
低级别浆液性癌 子宫内膜样癌(G1)	紫杉醇/卡铂,3周疗±来曲唑维持(2B类)或其他内分泌治疗(2B类) 紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持(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)	紫杉醇周疗/卡铂周疗 多西他赛/卡铂±来曲唑维持(2B类)或其他内分泌治疗(2B类) 卡铂/脂质体多柔比星±来曲唑维持(2B类)或其他内分泌治疗(2B类) 紫杉醇周疗/卡铂3周疗 多西他赛/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持(GOG-218) 激素治疗(醋酸亮丙瑞林,戈舍瑞林,他莫昔芬,氟维司群)(2B类)	紫杉醇/顺铂 多西他赛/奥沙利铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持(2B类)

表4 上皮性卵巢(包括少见病理类型卵巢癌)/输卵管/原发性腹膜癌化疗方案剂量用法

紫杉醇/卡铂,3周疗 D1:紫杉醇175mg/m ² 静脉滴注(静滴),随后卡铂AUC 5~6静滴 每21d重复,3~6疗程 紫杉醇/顺铂 3周疗 D1:紫杉醇175mg/m ² 静滴,随后顺铂75mg/m ² 静滴 每21d重复,3~9疗程 静滴/腹腔 紫杉醇/顺铂 D1:紫杉醇135mg/m ² 持续静滴(3h或24h) D2:顺铂75~100mg/m ² 腹腔 D8:紫杉醇60mg/m ² 腹腔 每21d重复,共6疗程 静滴/腹腔 紫杉醇/卡铂 D1:紫杉醇80mg/m ² 静滴,随后卡铂AUC6腹腔 D8,D15:紫杉醇80mg/m ² 静滴 每21d重复,共6~8疗程 紫杉醇周疗/卡铂3周疗 D1:紫杉醇80mg/m ² 静滴,随后卡铂AUC 5~6 静滴 D8,D15:紫杉醇80mg/m ² 静滴 每21d重复,共6疗程 紫杉醇周疗/卡铂周疗 D1,8,15:紫杉醇60mg/m ² 静滴,随后卡铂AUC 2静滴 每周1次,连用18周	多西他赛/卡铂 D1:多西他赛60~75mg/m ² 静滴,随后卡铂AUC 5~6 静滴 每21d重复,3~6疗程 卡铂/脂质体多柔比星 卡铂AUC 5静滴+聚乙二醇化脂质体多柔比星30mg/m ² 静滴 每28d重复,3~6疗程 紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持治疗(ICON-7) D1:紫杉醇175mg/m ² 静滴,随后卡铂AUC 5~6 静滴,贝伐珠单抗7.5mg/kg静滴 每21d重复,5~6疗程 停化疗后继续贝伐珠单抗维持治疗12次 紫杉醇/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持治疗(GOG-218) D1:紫杉醇175mg/m ² 静滴,随后卡铂AUC 6静滴 每21d重复,6疗程 第2疗程的第1天开始加用贝伐珠单抗15mg/kg静滴,每21d重复,共用22次 多西他赛/卡铂/贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持治疗(GOG-218) D1:多西他赛75mg/m ² 静滴,随后卡铂AUC 6静滴 每21d重复,6疗程 第2疗程的第1天开始加用贝伐珠单抗15mg/kg静滴,每21d重复,共用22次
老年(>70岁)和(或)有其他合并症患者 紫杉醇135/卡铂 紫杉醇135mg/m ² 静滴+卡铂AUC 5静滴 每21d重复,3~6疗程	紫杉醇周疗/卡铂周疗 D1,8,15:紫杉醇60mg/m ² 静滴,随后卡铂AUC 2静滴 每周1次,连用18周

表5 铂敏感复发上皮性卵巢(包括少见病理类型)/输卵管/原发性腹膜癌全身治疗方案(按英文字母顺序排列)

首选方案	其他推荐方案	某些情况有效
化疗药物	化疗药物	黏液癌
卡铂/吉西他滨±贝伐珠单抗	卡铂/多西他赛、卡铂/紫杉醇(周疗)、卡培他滨、卡铂、顺铂、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、白蛋白紫杉醇、培美曲塞、长春瑞滨	氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸/奥沙利铂±贝伐珠单抗(贝伐珠单抗2B类证据) 卡培他滨/奥沙利铂±贝伐珠单抗(贝伐珠单抗2B类证据) 卡铂/白蛋白紫杉醇(紫杉烷过敏) 卡铂/紫杉醇(年龄>70岁) 伊立替康/顺铂(用于透明细胞癌)
卡铂/脂质体多柔比星±贝伐珠单抗	靶向治疗	靶向治疗
卡铂/紫杉醇±贝伐珠单抗	尼拉帕利/贝伐珠单抗(2B类)	达拉非尼+曲美替尼(BRAF V600E 阳性肿瘤)
顺铂/吉西他滨	尼拉帕利(3类)(HRD,≥3线化疗后)	恩曲替尼或拉罗替尼(NTRK 基因融合阳性肿瘤)
靶向治疗(单药)	奥拉帕利(3类)(BRCAm,2~3线化疗后)	mirvetuximab soravtansine/贝伐珠单抗(FR-α 阳性肿瘤)(2B类)
贝伐珠单抗	帕唑帕尼(2B类)	塞尔帕替尼(RET 基因融合阳性肿瘤)
	卢卡帕利(3类)(BRCAm,2~3线化疗后)	比美替尼(低级别浆液性癌)
	激素疗法	曲米替尼(低级别浆液性癌)
	芳香化酶抑制剂(阿那曲唑、依西美坦、来曲唑)	激素疗法
	醋酸亮丙瑞林	氟维司群(低级别浆液性癌)
	醋酸甲地孕酮	免疫疗法
	他莫昔芬	多塔利单抗[错配修复缺陷(MMRd)/MSH-H 的复发或者晚期肿瘤]
		帕姆单抗[微卫星高不稳定性(MSI-H)或MMRd或肿瘤突变负荷(TMB)≥10 突变/百万碱基]

表6 铂耐药复发上皮性卵巢(包括少见病理类型)/输卵管/原发性腹膜癌全身治疗方案(按英文字母顺序排列)

首选方案	其他推荐方案	某些情况有效
化疗药物	化疗药物	卡铂/紫杉醇(年龄>70岁)
环磷酰胺(口服)/贝伐珠单抗、多西他赛、依托泊苷(口服)、吉西他滨、脂质体多柔比星、脂质体多柔比星/贝伐珠单抗、紫杉醇(周疗)、紫杉醇(每周)/贝伐珠单抗、拓扑替康、拓扑替康/贝伐珠单抗	卡培他滨、环磷酰胺、环磷酰胺(口服)/帕博利珠单抗/贝伐单抗、多柔比星、异环磷酰胺、伊立替康、美法仑、奥沙利铂、紫杉醇、白蛋白紫杉醇、培美曲塞、索拉非尼/拓扑替康、长春瑞滨	卡铂/紫杉醇,白蛋白紫杉醇(紫杉醇过敏者)
靶向治疗(单药)	靶向治疗单药	免疫治疗
贝伐珠单抗	尼拉帕利(3类)(HRD,≥3线化疗后,无铂间歇>6m)	多塔利单抗(MMRd/MSH-H的复发或者晚期肿瘤)
mirvetuximab soravtansine (FR-α阳性肿瘤)	奥拉帕利(3类)(BRCAm,2~3线化疗后)	帕姆单抗(MSI-H或MMRd或TMB≥10突变/百万碱基)
	帕唑帕尼(2B类)	激素疗法
	卢卡帕利(3类)(BRCAm,2~3线化疗后)	氟维司琼(低级别浆液性癌)
	激素疗法	靶向治疗
	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	达拉非尼+曲美替尼(BRAF V600E阳性肿瘤)
		恩曲替尼或拉罗替尼(NTRK基因融合阳性肿瘤)
		fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (HER-2-阳性肿瘤)[免疫组织化学(IHC)+++ or ++]
		mirvetuximab soravtansine/贝伐珠单抗(FR-α阳性肿瘤)
		塞尔帕替尼(RET基因融合阳性肿瘤)
		比美替尼(低级别浆液性癌)
		曲美替尼(低级别浆液性癌)

注:若在以铂为基础的治疗中疾病仍进展,铂类药物疗效有限,不推荐再使用铂类

表7 恶性生殖细胞肿瘤初始治疗方案	
首选方案	某些情况有效
BEP(博来霉素/依托泊苷/顺铂) 博来霉素30U/周,静滴 D1~5:依托泊苷100 mg/m ² ,静滴,顺铂20 mg/m ² 静滴 每21d重复,低危(2B类)3疗程,高危4疗程	依托泊苷/卡铂(部分II~III期无性细胞瘤,为减轻毒性) D1:卡铂400 mg/m ² 静滴 D1~3:依托泊苷120 mg/m ² 静滴 每28d重复,3疗程

表8 复发恶性生殖细胞肿瘤治疗方案	
首选方案	其他推荐方案
潜在治愈	姑息治疗
大剂量化疗+造血干细胞移植(SCT)	顺铂/依托泊苷(以前没用过)、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、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、帕姆单抗(MSI-H/MMRd或TMB-H)VeIP(长春新碱/异环磷酰胺/顺铂)、VAC(长春新碱、达克霉素、环磷酰胺)、TIP、支持治疗

表9 恶性性索间质肿瘤初始化疗方案		
首选方案	其他推荐方案	某些情况有效
紫杉醇/卡铂	依托泊苷/顺铂(EP)	BEP(2B类)

表10 复发恶性性索间质肿瘤化疗方案		
首选方案	其他推荐方案	某些情况有效
紫杉醇/卡铂	EP(以前没用过)、紫杉醇/异环磷酰胺、多西他赛、紫杉醇、支持疗法	芳香化酶抑制剂(如阿那曲唑、依西美坦、来曲唑)、醋酸亮丙瑞林(颗粒细胞瘤)、他莫昔芬、BEP(以前没用过,2B类),VAC(2B类)
	靶向治疗:贝伐珠单抗	

6 药物反应的处理

化疗药物反应是常见的,有时甚至是致命的,医生必须详细了解化疗药物反应的临床表现,熟悉化疗反应的处理方法。指南详细介绍了化疗药物反应的处理,包括概述、输液反应和过敏反应三部分,有兴趣者可阅读原文。

7 分期

新版指南根据AJCC癌症分期指南第8版,TMN分期和FIGO分期。有兴趣者可阅读原文。

8 各类型卵巢癌的处理原则

8.1 上皮性卵巢癌

8.1.1 诊断 发现盆腔可疑包块和(或)腹水、腹胀和(或)其他明显恶性相关症状的患者,在行腹部/盆腔体格检查后行超声和(或)腹部/盆腔CT、磁共振成像(MRI)或正电子发射计算机断层显像(PET-CT)、必要的实验室检查和肿瘤标志物测定,包括糖类抗原(CA)125、HE4、ROMA 指数、CA19-9、癌胚抗原(CEA)、抑制素、甲胎蛋白(AFP)、β-人绒毛膜促性腺激素(β-hCG)和乳酸脱氢酶(LDH)。胸部影像学检查是必需检查项目。拟诊早期卵巢癌应避免细针穿刺进行诊断,以防止肿瘤破裂导致肿瘤腹腔内播散。对于晚期巨块型不适合手术患者,细针穿刺术是获得明确病理诊断的必要手段。必须排除来源于胃肠道、子宫、胰腺肿瘤和淋巴瘤。同时排除卵巢良性病变和非卵巢病变。了解家族史。

8.1.2 初始治疗 包括规范的手术分期、减瘤术,大部分患者术后需要化疗。希望保留生育功能的年轻患者,ⅠA期可行患侧附件切除+全面分期手术;ⅠB期可行双侧附件切除(保留子宫)+全面分期手术。不需保留生育功能的患者,行全子宫双附件切除+全面分期手术或减瘤术。术后进行胚系和体细胞BRCA1/2和HRD检测及相应的辅助治疗。身体状态不适合立即手术或初次减瘤术达到满意减瘤术可能性较低者,可行新辅助化疗。新辅助化疗须由妇科肿瘤专科医生确定。化疗前最好有组织学证据。若不能活检取得病理标本,则需取腹水或胸水细胞学找到癌细

胞结合CA125/CEA的比值>25。也可以用腹腔镜评估。化疗3~4疗程后缓解者可行IDS,手术后继续完成至少3疗程的化疗。化疗3~4疗程后稳定者可选择立即IDS,也可以继续化疗至6疗程再行IDS,术后继续化疗。

8.1.3 手术分期不全的处理 若患者接受了不全分期手术(指子宫、附件、大网膜未切除、分期记录不完整、有残留病灶),应由妇科肿瘤医生进行评估,了解家族史、进行基因检测、复习影像学资料、手术记录和病理及完善相关检查(见“诊断”)。没有残留肿瘤证据者考虑完成全面分期手术,术后根据分期、病理类型和组织分级确定是否需要化疗。疑有残留病灶且可以切除者行减瘤术。疑有残留病灶但无法切除者,可新辅助化疗后再行IDS。

8.1.4 术后辅助治疗 除了ⅠA和ⅠB期黏液性癌、低级别浆液性癌和G1子宫内膜样癌不需化疗,ⅠA~ⅠC1期透明细胞癌、ⅠC期黏液性癌、ⅠC期低级别浆液性癌和G1子宫内膜样癌可选择化疗或观察外,其他患者术后均需接受化疗。Ⅰ期高级别浆液癌推荐6疗程化疗,Ⅰ期其他组织类型推荐3~6疗程化疗。Ⅱ~Ⅳ期推荐6疗程化疗。一般状态差、有内科合并症、>70岁患者可以选择紫杉醇(60mg/m²)/卡铂(AUC2)周疗方案。

8.1.5 初始治疗后维持治疗 一线维持治疗适用于Ⅱ~Ⅳ期治疗后CR/PR的患者,但用于Ⅱ期患者数据有限,Ⅱ期治疗后达CR者可首选观察。需根据化疗是否联合贝伐珠单抗和患者的基因状态而定。主要维持治疗药物是PARP抑制剂和贝伐珠单抗,见表11。

表 11 Ⅱ~Ⅳ期初治治疗后CR/PR的维持治疗

初始化疗	BRCA 状态	可选择的药物
未用贝伐珠单抗	BRCA 野生型或未知 ¹⁾	观察(CR) 尼拉帕利或卢卡帕利(CR/PR) 参照复发处理
	BRCA 突变	奥拉帕利(1类)或 尼拉帕利(1类) 卢卡帕利 考虑观察(Ⅱ期CR患者)
联用贝伐珠单抗	BRCA 野生型或未知 ¹⁾	HRP或未知:贝伐珠单抗 HRD: 奥拉帕利+贝伐珠单抗(1类) 尼拉帕利+贝伐珠单抗(若奥拉帕利不能耐受) 贝伐珠单抗
	BRCA 突变	奥拉帕利+贝伐珠单抗(1类) 尼拉帕利+贝伐珠单抗(若奥拉帕利不能耐受) 奥拉帕利 ²⁾ 或 尼拉帕利 ²⁾ 或 卢卡帕利 ²⁾

注:1)BRCA1/2wt患者进一步检测HRD状态可提供PARP抑制剂治疗获益大小的信息;2)数据有限,根据相关临床试验数据推测可能获益,可以考虑PARP抑制剂单药维持治疗

8.1.6 随访 初始治疗后前2年每2~4个月、第3~5年每3~6个月随访1次,5年后每年随访1次。随访内容包括盆腔检查、肿瘤标志物及完善基因检测。对于初始治疗没有化疗的患者,不论是CA125升高或临床复发,均按初

治患者处理。若初始治疗接受过化疗,目前为临床复发,按持续性或复发性疾病处理;若仅为CA125升高,可选择推迟到临床复发再治疗或立即按复发疾病治疗(2B类)或参加临床试验。从CA125升高到出现临床复发征象的中位时间是2~6个月,现有的数据显示生化复发后立即进行治疗并无生存获益,他莫昔芬、其他激素类药物都可作为推迟治疗期间可接受的治疗方式(2B类)。

8.1.7 持续性或复发性疾病的治疗 (1)初始治疗或维持治疗后进展、或持续性或稳定性疾病、或完全缓解停化疗<6个月复发:可选择参加临床试验、支持治疗或按铂耐药复发治疗。(2)完全缓解停化疗≥6个月复发:影像学上和(或)临床复发者,选择合适的病例考虑二次减瘤术。术后首选以铂为基础的联合化疗(1类)、或参加临床试验、或按复发治疗和(或)支持治疗。生化复发的处理见上文8.1.6部分。专家组认为贝伐珠单抗是复发患者的首选(特别是合并腹水者),在铂敏感或铂耐药的患者中都有效。贝伐珠单抗单药的反应率为20%,不良反应有高血压、动脉血栓形成和肠穿孔,禁用于有胃肠穿孔高风险的患者。另外,对于复发患者也可考虑姑息性局部放疗。持续性或复发性疾病治疗后,可选择参加临床试验或维持治疗(CR/PR者)或观察。对于MSI-H或MMRd或TMB≥10突变/百万碱基,可以考虑使用帕博利珠单抗。*BRAF* V600E阳性肿瘤可使用达拉非尼+曲美替尼;*RET*基因融合阳性肿瘤可使用塞尔帕替尼;FR-α阳性肿瘤可使用mirvetuximab soravtansine+贝伐珠单抗。铂耐药复发且HER-2表达阳性(IHC++~+++),可以使用fam-trastuzumab deruxtecan-nxki(T-DXd)。铂耐药复发可以环磷酰胺(口服)/帕博利珠单抗/贝伐珠单抗方案治疗。

8.1.8 复发缓解后的维持治疗 复发治疗后缓解者,化疗联合贝伐珠单抗者停化疗后可继续使用贝伐珠单抗进行维持治疗,如果使用PARP抑制剂维持治疗,可以在使用PARP抑制剂前停用贝伐珠单抗。对于铂敏感复发完成≥二线含铂化疗、有*BRCA*突变者,以前没用过PARP抑制剂者可使用尼拉帕利、奥拉帕利、卢卡帕利维持治疗。鉴于Study-19,NOVA,ARIEL-3等临床研究的总生存时间(OS)数据,在*BRCA*wt队列中使用PARP抑制剂并无OS获益,因此,指南不再推荐奥拉帕利、尼拉帕利和卢卡帕利用于*BRCA*wt铂敏感复发患者的维持治疗。使用PARP抑制剂维持时间超过24个月时应谨慎。PARP抑制剂复发后的再次应用,新版指南推荐若患者有*BRCA*突变、之前使用PARP抑制剂维持治疗期间疾病无进展,复发时含铂化疗后缓解者仍可使用PARP抑制剂维持治疗。

8.2 少见卵巢病理类型(LCOH)卵巢恶性肿瘤 少见的病理类型包括:癌肉瘤(MMMT)、透明细胞癌、黏液性癌、G1子宫内膜样癌、低级别浆液性癌、交界性上皮性肿瘤(低度恶性潜能LMP)、恶性性索-间质肿瘤和恶性生殖细胞肿瘤。由于病例数少,治疗方法不成熟,开展临床试验非常

重要。可考虑进行肿瘤分子检测,可能有助于指导治疗。

8.2.1 癌肉瘤 预后很差,不适合保留生育功能。全面手术分期后所有患者术后必须接受化疗。首选紫杉醇/卡铂静脉化疗,或者用其他上皮性卵巢癌化疗方案。初始治疗后达到CR或PR者,如有*BRCA1/2*突变,可以考虑使用PARP抑制剂维持治疗。治疗后的监测和随访与上皮性卵巢癌相同。

8.2.2 透明细胞癌 透明细胞癌被认为是高级别肿瘤,多数透明细胞癌WT-1和雌激素受体阴性。初始治疗包括全面的手术分期加术后化疗。IA~IC1期术后可选择以铂为基础的静脉化疗或观察。IC2~IC3期选择以铂为基础的静脉化疗。II~IV期全身系统性治疗。初始治疗后达到CR或PR并合并*BRCA1/2*突变者,可以考虑使用PARP抑制剂维持治疗。

8.2.3 黏液性癌 通常能早期诊断而且预后良好。5年生存率约80%~90%。黏液性癌好发于20~40岁,肿瘤体积通常很大,可以占满整个盆腹腔。PAX8免疫组化染色对鉴别卵巢原发或转移性黏液性癌可能有帮助。I期黏液性癌可以保留生育功能。初始治疗包括全面手术分期和术后治疗,术中冰冻确诊者,如无可疑或增大的淋巴结,可以不切除淋巴结。阑尾外观有异常需切除。IA~IB期术后可观察,IC期术后可选择观察或化疗,II~IV期术后需全身系统性治疗。

8.2.4 G1卵巢子宫内膜样癌 卵巢子宫内膜样癌可能与子宫内膜异位症有关,免疫组化染色CK7、PAX8、CA125和雌激素受体阳性,其外观与性索间质细胞瘤十分相似。IA~IB期术后可观察。IC期可选择观察(2B类)或化疗或激素治疗(2B类)。II~IV期术后可选择化疗或激素治疗(2B类)。IC~IV期选择化疗患者,化疗后可观察或来曲唑(2A类)或其他激素维持治疗(2B类)。

8.2.5 低级别浆液性癌 好发于年轻患者,通常表现为晚期疾病,但是侵袭性不强,免疫染色WT-1和雌激素受体阳性。因为对化疗不敏感,不适合行新辅助化疗。初始治疗包括全面分期手术,术后处理和G1卵巢子宫内膜样癌相同。IC期选化疗的患者,化疗后可观察或来曲唑(2A类)或其他激素维持治疗(2B类)。II~IV期选化疗的患者,化疗结束后推荐来曲唑或其他激素维持治疗。低级别浆液性癌治疗后监测和继续治疗的流程,包括治疗后监测:(1)首2年每2~4个月随访1次,第3~5年每3~6个月随访1次,5年后每年随访1次;体格检查包括盆腔检查;既往未行分子检测的行肿瘤分子检测;有临床指征行影像学检查;有指征行全血细胞分析以及生化指标检测;定期复查CA125或初发时升高的肿瘤标志物;之前未做遗传风险评估者补做遗传风险评估;长期健康护理。(2)复发后治疗:可选择参与临床试验,或曲美替尼、比美替尼(binimetinib)(2B类)、激素治疗,未化疗的患者可化疗,或参照上皮癌铂敏感、铂耐药复发推荐处理。

8.2.6 交界性上皮性卵巢肿瘤 交界性肿瘤对化疗不敏感。完全切除肿瘤无浸润性种植者,术后可观察。有浸润性种植者,按低级别浆液癌治疗。不全分期手术者,后续治疗需结合有无残留病灶。无残留病灶者可观察。疑有残留病灶者,再次手术切除子宫和对侧附件和残留病灶;有生育要求者,行保留生育功能的手术和切除残留病灶,生育后再切除子宫和对侧附件;残留病灶不能切除或身体条件不适合手术,则直接按低级别和高级别浆液性癌的辅助治疗。出现临床复发时,合适者可行手术探查和减瘤术。术后病理无浸润性种植者仍可随访。浸润性种植或低级别浆液性上皮性卵巢癌按低级别上皮性卵巢癌处理,高级别浸润性种植者按上皮性卵巢癌处理。

8.2.7 恶性性索间质肿瘤 卵巢恶性间质肿瘤很少见,包括粒层细胞瘤(最常见),预后较好。希望保留生育功能、肿瘤局限于卵巢者可行保留生育功能的全面分期手术(可不切除淋巴结),术后可用超声随访监测,完成生育后考虑接受根治性手术(2B类)。其他所有患者建议行全面分期手术(可不切除淋巴结)。I期低危患者术后可观察。I期高危(肿瘤破裂、IC期、分化差)或I期中危(有异源成分)可选择观察或以铂为基础的化疗(均为2B类)。II~IV期患者可选择以铂为基础的化疗,或对局限性病灶进行放射治疗(均为2B类)。化疗首选紫杉醇+卡铂方案,或EP(VP-16/顺铂)、BEP(2B类)。粒层细胞瘤可发生晚期复发(如30年后发生复发),建议延长这些患者的随访时间。治疗前抑制素(inhibin)升高的患者,随访时必须监测抑制素水平(2B类)。发生临床复发可选择参加临床试验、或考虑再次减瘤术、或按照复发方案进行治疗,也可考虑姑息性局部放疗。

8.2.8 恶性生殖细胞肿瘤 包括无性细胞瘤、未成熟畸胎瘤、胚胎瘤和卵黄囊瘤(内胚窦瘤)。好发于年轻女性,确诊的中位年龄是16~20岁,诊断时多为I期。预后较好。接受规范化治疗后,5年生存率>85%。发现盆腔肿物的患者,若年龄<35岁需要检测AFP。如果考虑使用博来霉素,恶性生殖细胞肿瘤患者接受的辅助检查中应包括肺功能检测。有生育要求者,子宫和对侧附件正常者可行保留生育功能的全面分期手术,术后可用超声随访监测,完成生育后可考虑接受根治性手术(2B类)。无生育要求者行全面分期手术。儿童、青少年和年轻人(≤25岁)患者的手术范围与成人不同,早期患者不需切除淋巴结、大网膜仅需活检。

不全分期手术者,行影像学检查和肿瘤标志物检查后分别处理:(1)无性细胞瘤或G1未成熟畸胎瘤:影像学 and 肿瘤标志物均阳性,希望保留生育者行保留生育功能的全面分期手术,不希望保留生育者行全面分期手术;影像学阴性、肿瘤标志物阳性,可考虑密切观察至肿瘤标志物正常(2B类);影像学 and 肿瘤标志物均阴性,考虑观察(2B类)。(2)胚胎瘤、卵黄囊瘤、G2~3未成熟畸胎瘤、非妊娠性绒癌

或混合组织类型癌:影像学 and 肿瘤标志物均阳性,希望保留生育者行保留生育功能的全面分期手术,不希望保留生育者行全面分期手术或减瘤术或直接化疗;影像学阴性、肿瘤标志物阳性或阴性者,按下述辅助治疗。I期的无性细胞瘤、I期G1未成熟畸胎瘤术后可随访。儿童和青少年IA期和IB期无性细胞瘤、IA期G1未成熟畸胎瘤、IA期胚胎瘤和IA期卵黄囊瘤可选择化疗或观察。

任何期别的胚胎瘤和卵黄囊瘤、II~IV期的无性细胞瘤、I期G2~3和II~IV期未成熟畸胎瘤、任何期别的非妊娠性绒癌术后均需化疗:(1)化疗后CR者观察。(2)影像学有残留病灶、肿瘤标志物阴性:考虑手术切除或观察,切除组织为坏死组织可观察、为良性畸胎瘤可随访、为恶性组织可TIP方案或大剂量化疗加造血干细胞移植。(3)有明确的残留病灶、肿瘤标志物持续阳性:TIP方案或大剂量化疗加造血干细胞移植,建议患者转诊到三级医疗中心接受有可能治愈的治疗。治疗后随访可参照上皮性卵巢癌随访方式,但最初2年非无性细胞瘤患者的随访间隔应缩短为2个月。

9 讨论

新版指南更新主要包括以下几个方面。

9.1 PARP抑制剂应用更新 II期患者是否使用PARP抑制剂一线维持治疗一直有争议,NCCN指南一直推荐在II~IV期患者中使用,但美国临床肿瘤协会(ASCO)和欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南并不推荐。迄今为止,已公布的一线维持治疗临床研究入组多为III~IV期患者,仅有几项研究入组了少量II期患者。II期患者应用维持治疗是否有生存获益证据不多。II期患者肿瘤局限于盆腔,按目前的手术水平,理论上,手术达到R0切除的概率较高,如果加上规范化疗,治疗结束后CR的可能性较大,无进展生存期也较长,这种情况下使用维持治疗的意义并不大。但在真实世界临床实践中,并非所有的患者都能达到R0切除,也并非所有患者都接受了规范化疗,初治治疗完成后达不到CR的患者,如果停止治疗肿瘤将会很快进展,这个情况维持治疗就非常重要。实际上,“逸仙妇瘤”近年来都是在II期PR的患者中使用贝伐单抗或PARP抑制剂维持治疗,新版NCCN指南推荐“II期CR患者首选观察”和我们的做法不谋而合。

HRD阳性、初始化疗联用贝伐珠单抗患者的维持治疗,指南继续推荐奥拉帕利联合贝伐珠单抗维持治疗(1类),新增“若奥拉帕利不能耐受,可选择尼拉帕利联合贝伐单抗”(2A类)。该推荐主要基于2022年在*Gynecologic Oncology*发表的OVARIO研究结果,该研究是一项多中心、单臂的II期临床试验,共纳入了105例III B~IV期卵巢癌、输卵管癌及腹膜癌患者,接受手术和含铂化疗(联合贝伐珠单抗至少3次以上),达到CR或PR或无疾病证据(NED),再使用尼拉帕利+贝伐珠单抗维持治疗,结果显

示,18个月的中位PFS率在总人群为62%,HRD人群为76%,HRP人群为47%,HRD未知人群为56%;中位随访时间为28.7个月,中位PFS在总人群为19.6个月,HRD人群为28.6个月,HRP人群为14.2个月,HRD未知人群为12.1个月,最常见的≥3级不良反应是血小板减少(39%),贫血(34.3%),高血压(25.7%)和中性粒细胞减少(12.4%)。OVARIO研究虽然是单臂研究,无对照组,但均达到了该研究的预设终点,PFS与其他同类型研究基本持平。

对于既往完成≥二线含铂化疗的铂敏感复发患者,新版指南根据近来二线维持治疗的OS数据和FDA适应证的更新,对二线维持治疗的适应证进行了更新。新版指南仍然推荐对于铂敏感复发完成≥二线含铂化疗,以前没用过PARP抑制剂(1类)或以前使用PARP抑制剂维持治疗期间无疾病进展(2A类)者可使用尼拉帕利、奥拉帕利、卢卡帕利维持治疗。同时也仅推荐尼拉帕利用于胚系BRCA突变的患者,奥拉帕利和卢卡帕利用于BRCA突变(体系和胚系)的患者。

ESMO指南对于二线铂敏感复发患者PARP抑制剂维持治疗适应证的推荐与NCCN指南有差异,ESMO指南推荐依据基于临床试验结果,并从不同的角度进行解读。NCCN指南推荐完全按照FDA批准的适应证。中国患者应该遵循本地的适应证,目前我国铂敏感复发卵巢癌患者PARP抑制剂维持治疗的适应证还没有更新,无论是否有BRCA突变,含铂化疗后达到CR/PR均可使用奥拉帕利、尼拉帕利和氟唑帕利,并纳入医保报销目录。

关于重复使用PARP抑制剂问题,尽管OREO/ENGOT-ov38研究已公布了重复使用PARP抑制剂有PFS获益阳性结果,但之前NCCN指南一直没推荐重复使用PARP抑制剂。新版指南终于有所松动,推荐若患者有BRCA突变、之前使用PARP抑制剂维持治疗期间疾病无进展,复发时含铂化疗后缓解者仍可使用PARP抑制剂维持治疗。这些患者多见于一线PARP抑制剂维持治疗的患者,根据相关的临床试验,奥拉帕利维持治疗的时间是2年,尼拉帕利是3年。可以推断这些晚期患者在停止化疗后2~3年不复发应归功于PARP抑制剂的使用,推测这部分患者复发后再使用PARP抑制剂也能获得较好的效果。

总之,PARP抑制剂已进入OS时代。PARP抑制剂一线维持治疗获益大于二线维持治疗,维持治疗获益又大于后线治疗。BRCA突变和HRD患者是PARP抑制剂获益的主要人群。基因检测指导精准治疗非常重要,好药早用也非常重要。

9.2 基因检测推荐更新 随着靶向药物的不断研发,近年来开展了很多新型靶向药物在卵巢癌应用的临床试验,尤其是抗体偶联(ADC)类药物,并取得良好的疗效。基因检测可精准指导靶向治疗药物选择。新版指南新增推荐卵巢癌行HER-2检测,主要是基于目前已有针对HER-2的靶向ADC药物应用于复发性卵巢癌的治疗研究。目前

HER-2检测方法有免疫组化、荧光原位杂交(FISH)和二代测序(NGS)基因检测,相对来讲,免疫组化检出率较高、费用较低,这可能是指南推荐免疫组化检测的原因之一。FR-α检测原来已有推荐。

9.3 靶向治疗更新 针对铂耐药复发卵巢癌,新版指南新增推荐Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki(T-DXd,优赫得)用于HER-2阳性肿瘤(IHC+++或++)患者。T-DXd是一种抗体偶联药物,由抗HER-2人源化单克隆抗体(MAAL-9001)与依沙替康衍生物MAAA-1181a(DXd)组成,抗体部分氨基酸序列与曲妥珠单抗相同,而DXd是一种DNA拓扑异构酶I抑制剂,与伊立替康的活性代谢物SN-38相比,其抑制效力高出10倍。该推荐主要依据最近发表在*Journal of Clinical Oncology*上的DESTINY-PanTumor02的II期研究。该研究是一个篮子试验,纳入了卵巢癌在内的多种实体瘤。在卵巢癌队列中,总体的客观缓解率(ORR)为45%,其中IHC+++的为63.6%,IHC++为36.8%,总体PFS为5.9个月,其中IHC+++为12.5个月,IHC++为4.1个月。总体OS为13.2个月,其中IHC+++为20.0个月,IHC++为13.0个月。该研究显示T-DXd对难治复发卵巢癌有良好的疗效及可控的不良反应。

2022年NCCN指南已推荐mirvetuximab soravtansine(MIRV)用于铂耐药复发卵巢癌患者的治疗。新版指南有2点更新:第一,新增推荐用于铂敏感复发患者。文献检索并无MIRV用于铂敏感复发卵巢癌对应的临床试验,现有的铂敏感复发的数据来源于FORWARD II(NCT02606305)研究里一个队列。该研究中是一项评价MIRV+贝伐珠单抗在FR-α表达阳性的复发上皮性卵巢癌的疗效与安全性的研究。纳入了无铂间期>6个月队列共31例,无铂间期≤6个月队列94例,结果显示,无铂间期大于6个月队列ORR为48%,DOR为12.7个月,无铂间期≤6个月队列ORR为:44%,DOR为9.7个月。III期随机试验(GLORIOSA,GOG 3078)正在招募中,旨在评价MIRV+BEV用于FR-α高表达的铂敏感复发卵巢癌患者维持治疗的疗效和安全性,值得期待。第二点更新为铂耐药复发MIRV+贝伐珠单抗(FR-α表达肿瘤)推荐类别由2B类改为2A类,指南并未给出更改推荐类别的原因,可能是由于FORWARD II临床研究的推进与数据的更新有关。

ADC药物是未来复发卵巢癌患者治疗的新希望。

9.4 其他全身治疗方案更新 I~IV期上皮性卵巢癌一线化疗在“某些情况有效方案”新增了紫杉醇+顺铂方案。该方案的临床证据比较久远,首先是1996年发表在*NEJM*关于环磷酰胺+顺铂与紫杉醇+顺铂在III~IV期卵巢癌中疗效比较的研究。该研究纳入了386例III~IV期不满意减瘤术的卵巢癌患者,随机分配到环磷酰胺+顺铂组与紫杉醇+顺铂组,结果显示,紫杉醇+顺铂组中位无进展生存期与总生存期均明显高于环磷酰胺+顺铂组,但是脱发、中性粒细胞减少、发热和过敏反应的发生率更高。第二依据是

2000年发表在 *J Natl Cancer Inst* 上关于环磷酰胺+顺铂与紫杉醇+顺铂的研究。该研究总共纳入680例晚期上皮性卵巢癌患者,随机分配到环磷酰胺+顺铂组与紫杉醇+顺铂组,结果显示紫杉醇+顺铂组总体临床缓解率、中位PFS和中位OS均明显优于环磷酰胺+顺铂组。紫杉醇也因此被作为卵巢癌的首选化疗药物之一。在该研究中化疗疗程数6疗程,26.2%患者疗程数大于6疗程。后续的GOG-158和OVAR-3等研究对比紫杉醇+卡铂与紫杉醇+顺铂两种化疗方案的优劣,结果显示紫杉醇+卡铂的耐受性更好,此后紫杉醇+卡铂方案被作为上皮性卵巢癌的标准方案。卡铂和顺铂联合紫杉醇疗效相当,差别在于不良反应有所不同,顺铂以肾毒性为主,卡铂以血液学毒性为主,消化道反应两者都有。临床上一一般会首选卡铂加紫杉醇,当血液学毒性较重、患者肾功能良好时,有时会将卡铂改为顺铂。

在Ⅱ~Ⅳ期上皮性卵巢癌一线化疗“某些情况有效”方案中,新增了剂量密集型紫杉醇周疗静脉/卡铂腹腔化疗方案,该推荐主要基于2023年发表在 *NEJM evidence* 上的iPocc研究,该研究纳入了655例晚期上皮性卵巢癌患者,随机到紫杉醇静脉(80mg/m² 第1、8、15天)+卡铂腹腔化疗(AUC6)或紫杉醇静脉(80mg/m² 第1、8、15天)+卡铂静脉(AUC6)两个队列。结果显示,两组的治疗完成率为静脉组68.3% vs. 腹腔化疗组59.9%,腹腔化疗组腹腔内导管相关不良反应(AEs)发生率为10.1%。无论残留病灶大小,卡铂腹腔化疗可延长PFS(23.5个月 vs. 20.7个月)。指南推荐的疗程数是6~8周期,主要由于该研究纳入了新辅助化疗的患者,新辅助化疗的疗程数为3~5周期,IDS之后再辅助化疗3周期,所以总周期数会增加到8周期。

铂耐药复发卵巢癌“其他推荐方案”新增环磷酰胺(口服)/帕博利珠单抗/贝伐珠单抗方案,该推荐主要基于2021年发表在 *JAMA Oncology* 上一项评估复发卵巢癌疗效与安全性的研究。该研究纳入了40例铂敏感或铂耐药复发卵巢癌患者,每3周接受帕博利珠单抗(200mg)联合贝伐珠单抗(15 mg/kg)治疗,并每日口服环磷酰胺(50mg)。结果显示,总人群ORR为47.5%,中位PFS为10.0个月,铂敏感队列的中位PFS为20.2个月,铂耐药队列的中位PFS为7.6个月,患者对该方案的耐受性良好。该研究在2022年ESMO上报告数据更新,总共纳入55例复发卵巢癌患者,先前化疗平均线数为3.5个,54%的患者在前次含贝伐珠单抗的化疗中进展。总体ORR为42%,6%达到CR,36%达到PR,49%达到SD。不良反应发生率较低,患者有良好的耐受性。

9.5 铂敏感和铂耐药复发的界定 既往简单以“6个月”来区分铂敏感和铂耐药复发,这个界定受到很多因素的影响和质疑。新版指南指出两者并非有明确的界限,在确定治疗方案时应根据临床判断灵活掌握。在新版指南中,铂耐药复发被定义为:初治、维持治疗或复发治疗期间病情进展、或治疗期间病情稳定或持续存在(不包括维持治疗期间稳定)或化疗结束后CR和复发<6个月。铂敏感复发被定义为:化疗结束后完全缓解和复发≥6个月。这个界定也并非完美,如“维持治疗期间进展归为铂耐药”,如果维持治疗持续了2~3年才出现疾病进展,按照这个定义也被归为铂耐药,显然不合理。还是要回归到“根据临床判断灵活掌握”才符合临床实践。

(2024-01-31收稿)