

专家共识

低级别浆液性卵巢癌诊治中国专家共识(2024年版)

中国抗癌协会中西整合卵巢癌专业委员会

【摘要】低级别浆液性卵巢癌(low-grade serous ovarian carcinoma, LGSC)是卵巢癌的一种亚型,发病年龄相对年轻,预后优于高级别浆液性卵巢癌(high-grade serous ovarian carcinoma, HGSC)。2020年,中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤专业委员会(学组)、中国优生科学协会生殖道疾病诊治分会以及中国优生科学协会肿瘤生殖学分会组织相关领域专家,撰写了《低级别浆液性卵巢癌的专家共识(2020年版)》,为该疾病的临床治疗提供了指导。本共识在原版本的基础上,结合近年来国内外研究进展及我国临床实践,就该疾病的流行病学特征、临床表现、高危因素、组织病理学诊断原则和标准、基因检测、影像学检查、治疗、预后等内容进行了更新和补充。

【关键词】卵巢肿瘤;低级别浆液性卵巢癌;临床诊治;专家共识

【中图分类号】 R737.31 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-5671(2025)01-0011-10

DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2025.01.02

上皮性卵巢癌(epithelial ovarian carcinoma, EOC)是致死率最高的女性生殖系统恶性肿瘤^[1]。根据组织病理学、免疫组化和分子分型,EOC可分为5个主要亚型:高级别浆液性卵巢癌(high-grade serous ovarian carcinoma, HGSC)、子宫内膜样癌、透明细胞癌、黏液性癌和低级别浆液性卵巢癌(low-grade serous ovarian carcinoma, LGSC)。其中, HGSC是最常见的EOC,而LGSC则较少见^[2-3]。为进一步规范LGSC的诊治,中国抗癌协会中西整合卵巢癌专业委员会在《低级别浆液性卵巢癌的专家共识(2020年版)》^[4]的基础上进行扩充和更新形成本共识,旨在为该病的临床诊疗提供指导。

本共识在循证医学的指导下,系统检索了PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普、中国生物医学文献数据库等。中文检索关键词:卵巢肿瘤、低级

别浆液性卵巢癌;英文检索关键词:ovarian neoplasms、low-grade serous ovarian carcinoma、LGSC、LGSOC,检索时间为建库至2024年7月22日。查阅国内外临床研究结果和相关文献,参照《低级别浆液性卵巢癌的专家共识(2020年版)》^[4]、美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南、国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)指南等指导原则,结合我国实际情况,经33位国内妇科肿瘤、病理学、流行病学、循证医学、卫生经济学等领域专家通过会议反复讨论,最终形成本共识。本共识证据等级及意义基于2001年英国牛津循证医学中心(OCEBM)证据分级标准制定,见表1。小组成员尽最大可能追寻当前最佳证据,并对证据进行方法学质量评价、评级,在专家共同讨论后基于证据做出最终推荐,推荐等级及其代表意义见表2。

表1 本共识证据等级及其代表意义

证据等级	代表意义
1a 级	同质性良好的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的系统评价
1b 级	置信区间窄的单项 RCT
1c 级	“全或无”证据
2a 级	同质性较好的队列研究的系统评价
2b 级	单项队列研究,包括质量较差的 RCT(如随访率<80%)
2c 级	结局研究;生态学研究
3a 级	同质性较好的病例对照研究的系统评价
3b 级	单项病例对照研究
4 级	病例系列报告(包括低质量的队列研究和病例对照研究)
5 级	专家意见(无临床研究支持,仅依据基础研究或临床经验的推测)

【通信作者】 张师前, E-mail: r370112@126.com; 阳志军, E-mail: yzj7528@126.com

表2 本共识推荐等级及其代表意义

推荐等级	代表意义
I类	基于高级别临床研究证据,专家意见高度一致
II a类	基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致;基于高级别临床研究证据,专家意见基本一致
II b类	基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致
III类	不论基于何种级别临床证据,专家意见存在明显分歧

1 LGSC的流行病学特征

LGSC具有独特的病理学、流行病学和临床特征。相较于HGSC, LGSC发病年龄更低、疾病进展更缓慢、初始化疗耐药性更高、生存期更长。LGSC是一种较少见的浆液性卵巢癌亚型,约占卵巢癌病例的1.02%^[3],平均发病年龄为56岁^[5]。与HGSC相似,80%的LGSC患者确诊时即为晚期,但LGSC患者的5年生存率更高(HGSC不到50%, LGSC约为80%)^[6]。

专家共识:LGSC是一种少见、独立的卵巢上皮性癌,发病年龄相对年轻,5年生存率高于HGSC。(证据等级4级,推荐等级II b类)

2 LGSC的临床表现

与HGSC的临床表现相似, LGSC患者早期缺乏明显症状,随着疾病进展会出现腹腔包块、腹痛、腹胀、阴道流血或流液以及压迫症状等。虽然LGSC和HGSC被认为是不同的病理实体,具有不同的潜在分子遗传改变谱,但也有浆液性交界性肿瘤或LGSC与HGSC共存或复发的罕见病例报道,且大多预后不良^[7-10]。然而,由于研究人数较少,这一罕见群体的临床表现及治疗方案尚未清楚。而且,此类病例应排除在LGSC临床试验之外,因为其不能代表大多数LGSC的生物学特性。

专家共识:LGSC的临床表现与HGSC类似。偶有LGSC与HGSC同时发生的情况,如果同时合并HGSC,则应按照HGSC进行治疗。(证据等级4级,推荐等级II b类)

3 LGSC的高危因素

目前, LGSC的高危因素仍未明确。既往研究提示卵巢交界性浆液性肿瘤(serous borderline ovarian tumor, SBT)可能是LGSC的高危因素, SBT治疗后的复发率约为11%, 2%~4%恶变为LGSC^[11]; LONGACRE等^[12]回顾性分析发现SBT潜在的恶变风险为6.9%

(19/276), 19例恶变的SBT患者中有5例经病理证实为复发,其中1例复发2次。不同于HGSC, LGSC患者少有卵巢癌的一级或二级亲属, *BRCA1*或*BRCA2*突变基因的携带并不增加LGSC的发病风险^[13]。较高的体质量指数(body mass index, BMI) (BMI>30 kg/m²)可能是LGSC的高危因素之一^[14]。

专家共识:LGSC的高危因素目前仍未完全明确。对于有SBT病史的患者,应警惕后续LGSC发生的可能。(证据等级4级,推荐等级II b类)

4 LGSC的组织病理学特征

MALPICA等^[15]使用两级系统对卵巢浆液性癌进行分级。该分级系统主要基于细胞核异型性的程度,并将有丝分裂率作为次要标准。在该二元系统中,核异型性轻到中度,每10个高倍视野最多有12个有丝分裂的肿瘤将被归类为LGSC;核异型性明显,每10个高倍视野有12个以上有丝分裂的肿瘤被归类为HGSC。该系统目前已得到验证并广泛使用^[15-16]。LGSC患者WT1常呈阳性^[17],超过一半的患者雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性,40%左右的患者孕激素受体(progesterone receptor, PR)和E-cadherin呈阳性,28%(13/47)的患者HER2/neu阳性^[18],而4.5%(1/22)的患者C-KIT阳性^[17]。尽管偶有较高的Ki-67指数,但Ki-67指数通常低于10%^[17-18]。大多数情况下, p53呈野生型;在少数情况下, p53出现过表达或完全不表达^[17, 19-20]。p16表达具有异质性,其中81.5%的患者显示异常的免疫表达(不染色,占12.2%;块状染色,占6.3%)^[21]。值得注意的是, BRAF突变的LGSC罕见病例中VE1(BRAF V600E)蛋白呈阳性表达^[22]。

专家共识:LGSC病理诊断可采用细胞核异型性和有丝分裂率结合的二元分级系统。(证据等级4级,推荐等级II b类)

5 LGSC的基因检测

目前,已有3项研究完成了适度数量的LGSC全外显子组测序^[23-25],其中*KRAS*、*BRAF*、*ERBB2*、*NRAS*和*NF1*(编码RAS GTPase活化蛋白)等基因活化突变的发现强调了MAPK途径在该疾病中的主导作用,同时研究还发现*PIK3CA*、*FFAR1*、*USP9X*和*EIF1AX*等基因中存在潜在的驱动程序突变。

从临床和分子角度看,有证据表明 LGSC 可能起因于与交界性肿瘤相关的浆液性囊腺瘤。如有研究显示,交界性肿瘤中 *KRAS/BRAF/ERBB2* 基因的突变率为 83%,在 LGSC 中为 63%^[24]。有研究认为,携带 *BRAF* 基因突变的交界性肿瘤不太可能发展为 LGSC,因为它们在 LGSC 系列中的代表性较低^[26-27]。而且,尽管 LGSC 发生 *BRAF* 突变,也主要与早期疾病有关^[26]。此外,在 LGSC 中,关键驱动基因外的非同义突变的频率较低^[23-24]。拷贝数异常在 LGSC 中普遍存在,但可能是局灶性的,常见丢失的位点包括 9p 和 CDKN2A/2B^[24]。总体而言,关于 LGSC 的现有数据仅在极少数患者中进行了有限的分析,尽管能为进一步理解 LGSC 的发病机制和寻找潜在的治疗靶点提供帮助,但未来仍需要扩大样本量进行更深入的研究,以便应用于临床。

美国临床肿瘤学会(ASCO)和 NCCN 的指南建议对所有新诊断 EOC 患者,包括 LGSC 患者,进行胚系检测,从而有助于提供有关该人群种系改变的真实发生率,以及任何胚系改变是否与 LGSC 相关的更多知识^[28-29]。同时,NCCN 指南还建议 LGSC 患者进行体细胞肿瘤检测^[28]。体细胞肿瘤检测应至少检测 *KRAS*、*HRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*NF1* 和 *BRCA* 等基因^[23-25]。有小样本、单中心研究表明,随着时间的推移,患者的体细胞肿瘤发生了变化,因此建议重复体细胞肿瘤检测,其具体原因包括出现异常的临床行为、确定是否符合临床试验资格、病程延长或确定混合 LGSC/HGSC 病例哪种类型的癌症是活跃的^[30-31]。

专家共识:鉴于现有国情,对于 LGSC,推荐胚系 *BRCA1/2* 检测,以明确家族遗传风险;有条件的患者建议进行体细胞肿瘤检测,且应至少包括 *KRAS*、*HRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*NF1* 和 *BRCA* 等基因的检测。(证据等级 4 级,推荐等级 II a 类)

6 LGSC 的影像学检查

增强 CT 是评估 LGSC 的首选方法。CT 可见一侧或双侧附件区囊实性肿块,具有相对清晰的分隔、乳头状突起和实质性成分,伴有附件包块和/或腹膜转移灶钙化,需与其他合并钙化的附件肿块如平滑肌瘤、Brenner 瘤、纤维瘤和畸胎瘤鉴别^[32]。核磁共振成像具有较好的软组织成像功能,对 LGSC 辅助诊断具有较高的敏感性、特异性和准确性。在 T2 加权图

像上, LGSC 的实质性成分信号强度和表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值显著低于 SBT^[33],但 ADC 值高于 HGSC^[34]。

FDG-PET/CT 对初治卵巢癌的评估价值有限,主要是因为脏器生理性 FDG 摄取、卵巢良性肿瘤等可能导致假阳性^[35]。而且,卵巢癌组织学分级与 FDG 摄取程度没有明显的对应关系, LGSC 也可能比部分 HGSC 显示更高的 FDG 摄取^[36]。但 PET-CT 在复发性 LGSC 诊断中有明显优势,其诊断敏感性、特异性和准确性分别为 94%、100% 和 97%,均优于 CT 或超声检查^[37]。

专家共识:增强 CT 是诊断 LGSC 的首选辅助检查手段,主要表现为附件囊实性肿块,常伴有钙化。其他影像学检查如核磁共振可协助 LGSC 诊断。(证据等级 4 级,推荐等级 II b 类)

7 LGSC 的治疗

7.1 LGSC 的初始治疗

7.1.1 手术治疗 手术是 LGSC 治疗的基石,对于病灶局限于卵巢的患者,分期手术通常包括全子宫双附件切除术、盆腔和腹主动脉淋巴结清扫术以及大网膜切除术。晚期患者应进行肿瘤细胞减灭术,该术式可能涉及多脏器多部位切除,以争取达到无肉眼可见残余瘤(R0)。系统性淋巴结清扫对 LGSC 的预后意义尚不明确,目前缺乏前瞻性研究或大规模回顾性研究证据,推荐参考 HGSC 的处理方式。

术后残留病灶大小会影响 LGSC 预后。GOG182 研究^[38]是一项评估在一线紫杉醇+卡铂化疗基础上加表柔比星治疗晚期上皮性卵巢癌的 III 期随机对照研究,共纳入 3 686 例患者(包含 LGSC 189 例),多因素分析显示,残留病灶大小是影响 LGSC 生存的因素($P=0.006$),无肉眼残留病灶、残留病灶<1 cm 和残留病灶≥1 cm 患者的中位无进展生存期(progressive-free survival, PFS)分别为 32.2 个月、14.65 个月和 14.1 个月,中位总生存期(overall survival, OS)分别为 96.6 个月、45.0 个月和 42.0 个月。目前的证据认为,术后肿瘤病灶残留是影响 LGSC 患者生存的唯一因素,因此推荐晚期 LGSC 手术治疗目标为 R0 切除。由于 LGSC 术后对后续的全身系统治疗不敏感,即使术前评估无法达到完全切除病灶,仍推荐进行初始手术,而且应争取进行肿瘤细胞减灭术。

LGSC接受保留生育功能手术的原则与其他EOC患者相同。JIANG等^[39]分析了108例生育年龄EOC患者接受保留生育功能手术或标准手术的安全性,发现I期LGSC患者接受保育手术是安全的。MELAMED等^[40]基于美国国家癌症数据库进行队列研究,共纳入1726例IA~IC期EOC患者,其中825例接受保留生育功能手术,结果显示保留生育功能患者的死亡风险并未增加。由此认为,I期EOC患者实行保留生育功能手术并不会增加患者的死亡风险,具有生育需求的IA~IC1期LGSC患者经谨慎选择可考虑接受保留生育功能的全面分期手术。

专家共识:肿瘤细胞减灭术后残留病灶的大小是影响LGSC患者生存最重要的因素,晚期患者应尽可能达到R0切除(证据等级2a级,推荐等级I类)。经谨慎选择,处于生育年龄且分期为IA~IC1期的LGSC患者可考虑接受保留生育功能的全面分期手术(证据等级3a级,推荐等级IIa类)。

7.1.2 辅助化疗 LGSC患者术后是否接受辅助化疗取决于肿瘤的临床病理分期,其中IA和IB期患者完成全面分期手术后,不推荐进行辅助化疗;IC期患者尚无标准的辅助治疗方案,观察、化疗或内分泌

治疗都是可选择的策略^[41]。GIUNTOLI等^[42]报道了美国2010—2015年618例II~IV期LGSC患者在肿瘤细胞减灭术后是否行辅助化疗的结局,其中501(81.1%)例接受辅助化疗,117(18.9%)例未接受辅助化疗,中位随访时间为47.97个月,化疗和未化疗患者4年总生存率差异无统计学意义(77.5% vs 76.1%, $P=0.78$)。该研究中,所有的III~IV期LGSC患者在肿瘤细胞减灭术后均不给予辅助化疗,但PFS并未因此变差($HR=1.25$, 95% CI :0.80~1.95),提示晚期LGSC患者术后辅助化疗可能无法带来生存获益。鉴于有限的临床证据,对于IC~IV期LGSC患者,本共识仍推荐术后进行辅助化疗。

鉴于缺乏高级别的临床证据,目前LGSC化疗方案仍推荐同HGSC^[28]。但是,LGSC对化疗的敏感性明显低于HGSC^[43]。ICON7研究^[44]评估了晚期EOC在一线化疗基础上加入贝伐珠单抗并序贯贝伐珠单抗维持治疗的疗效,包含80例晚期LGSC患者。该研究发现,与单纯化疗相比,LGSC亚组在含铂化疗基础上加入贝伐珠单抗治疗并未能延长患者的PFS。目前,多个针对LGSC辅助治疗的RCT临床试验也正在进行(表3),期待高质量临床证据的出现,为LGSC患者的辅助治疗带来曙光。

表3 正在进行的LGSC相关RCT

项目名称	试验期别	受试人群	试验设计	注册号
NRG-GY019	III	初治	卡铂/紫杉醇化疗6个周期,然后来曲唑维持 vs 单用来曲唑维持	NCT04095364
LEPRE trial	III	初治	卡铂/紫杉醇化疗6个周期 vs 来曲唑	NCT05601700
MATAO	III	初治	卡铂/紫杉醇后,来曲唑维持 vs 安慰剂维持	NCT04111978
GOG-3026	II	复发	来曲唑联合Ribociclib	NCT03673124
WO42178/ENGOT-GYN2/GOG-3051/BOUQUET	II	复发	以生物标志物为导向的治疗	NCT04931342
	II	复发	瑞戈菲尼联合氟维司群	NCT05113368
The FUCHSia Study	II	复发	氟维司群	NCT03926936
PERCEPTION	II	复发	卡铂为基础的化疗联合帕博利珠单抗	NCT04575961
	II	复发	脂质体多柔比星联合Peposertib	NCT04092270
ENGOT-ov60/GOG-3052/RAMP-201	II	复发	Avutometinib (VS-6766)联合Defactinib	NCT04625270

专家共识:IC~IV期LGSC患者推荐术后行辅助化疗,化疗方案同HGSC,但不推荐化疗期间常规使用贝伐珠单抗。(证据等级3b级,推荐等级IIb类)

7.1.3 新辅助化疗 初始细胞减灭术对比新辅助化疗+中间细胞减灭术的临床研究主要纳入的是HGSC人群。LGSC患者的新辅助化疗证据仅来源于回顾性研究数据。SCHMELER等^[45]回顾性纳入25例接受新辅助化疗的晚期LGSC患者,平均接受6个周期以铂为基础的新辅助化疗,对24例新辅助化疗完成时可评估的患者的影像学结果进行分析显示,1例获完全

缓解,21例稳定疾病,2例病情进展。COBB等^[46]对36对接受新辅助化疗的LGSC与HGSC患者进行配对分析,发现只有11%(4/36)的LGSC患者获得部分缓解,而75%(27/36)的HGSC患者获部分缓解。基于目前临床数据,本共识不推荐晚期LGSC患者接受新辅助化疗,即使是晚期患者,仍推荐首选肿瘤细胞减灭术治疗。

7.1.4 激素治疗 LGSC对化疗反应率较低,但ER/PR往往呈高表达状态,因此激素治疗对LGSC具有一定抗肿瘤活性^[47]。LGSC激素类治疗药物主要包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、醋酸亮丙瑞林和他莫昔芬

等^[28]。目前的研究显示, LGSC 患者可能在辅助化疗后接受激素维持治疗中获益, 如 GERSHENSON 等^[48]对比了 II~IV 期 LGSC 患者在肿瘤细胞减灭术及含铂化疗后接受激素维持治疗或接受观察的结局, 其中接受激素维持治疗 70 例, 接受观察 133 例, 结果激素维持治疗组中位 PFS 为 64.9 个月, 观察组仅为 26.4 个月, 差异有统计学意义 ($P<0.001$), 但两组的 OS 差异并不明显 (115.7 个月 vs 102.7 个月)。该研究的进一步亚组分析显示, 化疗结束后获得临床缓解的亚组, 激素维持治疗中位 PFS 为 81.1 个月, 观察组仅为 30.0 个月 ($P<0.001$); 化疗后仍有残留病灶的亚组, 激素维持治疗组中位 PFS 为 38.1 个月, 观察组仅为 15.2 个月 ($P<0.001$), 提示无论化疗后是否有肿瘤残留, 接受激素维持治疗均能延长患者的 PFS。但是, 激素治疗是否能替代化疗作为中晚期 LGSC 术后的辅助治疗手段, 目前尚无明确证据。

专家共识: LGSC 对化疗相对不敏感, 对新辅助化疗反应率低, 即使晚期 LGSC 患者也推荐直接行肿瘤细胞减灭术。I A 期和 I B 期 LGSC 患者术后可选择观察和随访; I C 期 LGSC 患者术后可选择观察随访、化疗或内分泌治疗, 其中可选择的内分泌治疗包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、醋酸亮丙瑞林和他莫昔芬等; II~IV 期术后患者可在化疗基础上选择内分泌维持治疗。(证据等级 2a 级, 推荐等级 II b 类)

7.1.5 腹腔热灌注化疗 一项多中心、开放标签、III 期临床试验证实 EOC 患者接受中间性肿瘤细胞减灭术的同时接受腹腔热灌注化疗能获得更好的生存结局, 但该研究仅包含 6 例 LGSC 患者^[49]。真实世界研究表明, 腹腔热灌注化疗会增加治疗相关并发症发生率、延长住院时间^[50], 需要在考虑是否使用腹腔热灌注化疗治疗 LGSC 时权衡这些潜在的风险和不良影响。总之, 目前尚没有足够的证据表明使用腹腔热灌注化疗能为 LGSC 提供生存获益。

专家共识: LGSC 患者接受腹腔热灌注化疗的治疗获益证据有限, 不推荐 LGSC 患者行腹腔热灌注化疗。(证据等级 5 级, 推荐等级 II b 类)

7.2 LGSC 的复发治疗

LGSC 预后相对良好, 但超过 80% 的患者会出现疾病复发。复发后接受规范治疗, 仍有可能长期生存。

7.2.1 二次肿瘤细胞减灭术 与初始肿瘤细胞减灭

术一样, 二次肿瘤细胞减灭术的主要目标是实现 R0 切除。CRANE 等^[51]对 41 例复发性 LGSC 患者进行回顾性分析, 结果仅 9 例患者在接受二次肿瘤细胞减灭术后实现 R0 切除, 但与有明显残留病灶的患者相比, 无肉眼残留病灶的患者中位 PFS 明显延长 (60.3 个月 vs 10.7 个月, $P=0.008$), OS 也有延长趋势 (167.5 个月 vs 88.9 个月, $P=0.10$)。多个因素可能影响二次肿瘤细胞减灭术能否达到满意的肿瘤减灭术, 包括患者年龄、身体状况、复发时间、病灶范围以及医师的手术水平等。LGSC 对化疗敏感性较低, 因此通过手术尽可能切除肿瘤或许更能给患者带来获益。

专家共识: LGSC 对化疗相对不敏感, 二次肿瘤细胞减灭术对复发 LGSC 患者更重要, 推荐更加积极考虑行二次肿瘤细胞减灭术。二次肿瘤细胞减灭术的目标是达到 R0 切除。(证据等级 3b 级, 推荐等级 II b 类)

7.2.2 复发后的系统治疗 LGSC 复发后的系统治疗选择需要考虑患者的意愿、先前治疗情况、既往肿瘤进展史以及药物的不良反应等因素。化疗是复发性 LGSC 患者的治疗方案之一 (具体方案见表 4^[28])。一项回顾性研究分析了 58 例复发性 LGSC 患者接受不同方案化疗的疗效, 结果显示 ORR 仅为 3.7%, 其中在铂敏感性队列中 ORR 为 4.9%, 而在铂耐药性队列中仅为 2.1%^[52]。在化疗基础上联合贝伐珠单抗可能提高复发性 LGSC 的治疗反应率, 一项单中心研究^[53]表明, 化疗联合贝伐珠单抗方案的 ORR 为 47.5%, 疾病控制率为 77.5%。

激素治疗也可作为复发性 LGSC 的治疗选择。一项回顾性研究分析了 64 例接受激素治疗的复发性 LGSC 患者, 以芳香化酶抑制剂为主要治疗药物, 结果显示 ORR 为 9%, 其中超过一半的患者获得疾病稳定 (stable disease, SD)^[54]。该研究中 50 例患者 ER/PR 表达, 相比 ER+/PR+ 患者, ER+/PR- 患者的疾病进展中位时间较短 ($HR=1.8$), 但差异没有统计学意义 ($P=0.056$)。PARAGON^[55]是一项前瞻性、II 期临床研究, 主要评估阿那曲唑在 ER+ 和/或 PR+ 的复发/转移性 LGSC 和 SBOT 患者中的疗效。该研究共纳入 36 例患者 (其中 34 例为 LGSC), 结果 5 例患者获得部分缓解 (partial response, PR), 18 例为 SD, 13 例为疾病进展 (progressive disease, PD), 临床获益的中位持续时间为 9.5 个月, 中位 PFS 为 11.1 个月。总体而言, 复发性 LGSC 的治疗

表4 复发LGSC全身治疗方案

复发	首选方案	其他可选方案	特殊情况 可选方案
铂敏感复发	卡铂/吉西他滨±贝伐珠单抗	卡培他滨 卡铂	比美替尼 曲美替尼
	卡铂/脂质体多柔比星±贝伐珠单抗	卡铂/多西他赛 卡铂/紫杉醇(周疗)	帕博利珠单抗 (MSI-H或 dMMR或TMB≥ 10突变/百万碱基)
	卡铂/紫杉醇±贝伐珠单抗	顺铂 环磷酰胺	
	顺铂/吉西他滨	多柔比星	
	贝伐珠单抗	异环磷酰胺	
	征得知情同意后,可选择激素治疗或化疗后的激素维持治疗(首选芳香化酶抑制剂,若既往用过芳香化酶抑制剂,可考虑醋酸亮丙瑞林、醋酸甲地孕酮、他莫昔芬、氟维司群等)	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	
	铂耐药复发	卡培他滨 环磷酰胺	比美替尼 曲美替尼
	环磷酰胺(口服)/贝伐珠单抗	环磷酰胺(口服)/ 帕博利珠单抗/贝伐珠单抗	帕博利珠单抗 (MSI-H或 dMMR或TMB≥ 10突变/百万碱基)
	多西他赛	伐珠单抗	
	依托泊苷(口服)	多柔比星	
铂耐药复发	吉西他滨	异环磷酰胺	
	脂质体多柔比星±贝伐珠单抗	伊立替康	
	紫杉醇(周疗)±贝伐珠单抗	美法仑	
	拓扑替康±贝伐珠单抗	奥沙利铂 紫杉醇	
	征得知情同意后,可选择激素治疗或化疗后的激素维持治疗(首选芳香化酶抑制剂,若既往用过芳香化酶抑制剂,可考虑醋酸亮丙瑞林、醋酸甲地孕酮、他莫昔芬、氟维司群等)	白蛋白紫杉醇 培美曲塞 长春瑞滨 卡铂	
	卡铂/多西他赛	卡铂/紫杉醇(周疗)	
	卡铂/吉西他滨±贝伐珠单抗	卡铂/紫杉醇±贝伐珠单抗等	
	卡铂/紫杉醇±贝伐珠单抗等		

芳香化酶抑制剂包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦,其中首选来曲唑

效果欠佳,目前多项Ⅱ期临床研究正在进行,探索的治疗方案主要包括化疗、免疫治疗和内分泌治疗等(表3),期待其研究结果。

专家共识:复发LGSC的系统治疗包括化疗及激素治疗。选择化疗时可考虑联合贝伐珠单抗。(证据等级4级,推荐等级Ⅱb类)

7.2.3 靶向治疗 LGSC常常表现为MAPK信号通路相关基因异常。MEK是MAPK信号通路的主要下游蛋白,是靶向治疗的潜在靶点,多种MEK抑制剂被成功研发并应用于临床^[56]。GOG 0239是评估MEK抑制剂赛美替尼(Selumetinib)在复发性LGSC治疗中的安全性和有效性的一项Ⅱ期临床研究,共纳入52例既往接受

多线治疗的患者,结果显示,ORR为15.4%,34例为SD,中位PFS为11个月,33例患者PFS超过6个月^[57]。GOG 281研究主要评估MEK抑制剂曲美替尼(Trametinib)治疗复发性LGSC的疗效,共纳入260例既往使用一线含铂方案化疗后进展的复发性LGSC患者,随机接受曲美替尼单药或研究者选择的治疗(包括来曲唑、他莫昔芬、脂质体多柔比星、紫杉醇周疗或托泊替康),结果显示,曲美替尼组的中位PFS较研究者选择的化疗组长(13.0个月 vs 7.2个月,HR=0.48,P<0.0001)^[58]。基于该结果,曲美替尼被列入美国国家综合癌症网络药物和生物制品手册,用于治疗复发性LGSC。MILO/ENGOT-OV11研究评估了MEK1/2抑制剂比美替尼(Binimetinib)在复发性或持续性LGSC中的疗效,受试者按2:1随机分配,分别接受比美替尼和研究者选择的化疗(脂质体多柔比星、紫杉醇或托泊替康),期中分析共入组303例患者,结果比美替尼组和研究者选择的化疗组中位PFS分别为9.1个月和10.6个月,根据事先指定的无效边界导致研究提前结束^[59]。尽管该研究未达到其主要终点,但比美替尼组的ORR、中位缓解持续时间及中位OS均与研究者的化疗组相似,事后分析发现KRAS突变可能可以预测LGSC对比美替尼的反应。基于此,本共识推荐比美替尼可作为治疗复发性LGSC的选择之一。

BRAF是激活MAPK信号通路能力最强的激活物,主要通过激活RAS/RAF-MEK-ERK信号通路发挥生物学作用^[60]。BRAF基因最常见的突变为15外显子单个碱基的错义突变,其可导致翻译蛋白质600位密码子对应的缬氨酸被谷氨酸替代(V600E),成为活化蛋白激酶,参与MAPK-RAS-RAF途径的信号转导,激活MEK/ERK激酶向MAPK信号通路下游传递细胞有丝分裂信号^[61]。近年来,陆续有研究显示BRAF抑制剂在LGSC患者中展现出抗肿瘤活性,一项个案研究报告,2例具有BRAF V600E突变的LGSC患者在疾病复发时接受BRAF抑制剂治疗,结果都获得了持久的治疗反应^[62]。2例患者同时接受BRAF抑制剂达布拉非尼和MEK抑制剂曲美替尼治疗也表现出良好的反应^[63-64]。最近,一项Ⅰ期开放研究表明,一种新型可逆BRAF V600E抑制剂赖菲美替尼在包括1例LGSC患者在内的实体肿瘤患者中展现出抗肿瘤活性^[65]。

专家共识:曲美替尼推荐用于复发性LGSC的治

疗,比美替尼也可作为治疗选择。其他 MEK 抑制剂以及 BRAF 抑制剂治疗 LGSC 的证据有限,其有效性需进一步证实。(证据等级 2b 级,推荐等级 II a 类)

7.3 LGSC 保留生育功能的治疗

LGSC 肿瘤细胞表现为轻至中度的异质性,增殖活性低^[3]。约 87.5% 的肿瘤存在雌激素受体表达,57.4% 的肿瘤存在孕激素受体表达,这为其治疗提供了潜在靶点^[66]。年龄是影响 LGSC 患者预后的因素,年轻患者的预后相对较好^[67]。这为实施保留生育功能的治疗提供了时间窗。而且总体来说,LGSC 患者生存期较 HGSC 患者明显延长,疾病进展更缓慢,是 EOC 中预后较好的组织学类型之一^[68]。因此,有生育需求的 I A 期和 I C 期 LGSC 患者可以选择保留生育功能的全面分期手术(包括切除患侧附件、保留子宫及对侧附件、盆腹腔淋巴结清扫、大网膜切除及腹膜多点活检)^[69]。完成生育后视情况可能需再次手术切除子宫及对侧附件^[70]。

专家共识:对于有生育需求的 I A 和 I C 期 LGSC 患者,可以选择保留生育功能的全面分期手术(保留子宫及对侧附件)。(证据等级 4 级,推荐等级 II b 类)

8 LGSC 的预后判断

8.1 临床因素

目前研究显示,诊断年龄、吸烟状态和 BMI 会影响 LGSC 的预后。GERSHENSON 等^[67] 分析了年龄与 LGSC 患者预后的关系,发现诊断时年龄>35 岁患者的 PFS 较年龄≤35 岁的患者明显延长(32.6 个月 *vs* 18.8 个月, $P<0.001$),死亡风险也显著降低($HR=0.53$, $95\%CI: 0.37\sim0.74$, $P<0.001$)。吸烟的 LGSC 患者死亡风险更高($HR=2.08$, $95\%CI: 1.29\sim3.34$, $P=0.002$),其中正在吸烟患者较从未或曾经吸烟患者的中位 OS 显著缩短(48.0 个月 *vs* 79.9 个月, $P=0.002$),BMI≥35 kg/m² 的患者死亡风险显著升高($HR=2.53$, $95\%CI: 1.19\sim5.38$, $P=0.02$)^[71]。

8.2 肿瘤标志物

CA125 已被证实在卵巢癌的诊断、预后预测以及疗效监测中具有价值,包括对 LGSC 治疗效果和生存结局也具有预测意义^[72]。GOG182 研究^[38]是一项 III 期 RCT,主要评估在一线紫杉醇+卡铂化疗基础上加表柔比星治疗晚期上皮性卵巢癌能否给患者带来生存获益,结果显示,LGSC 患者治疗前 CA125 的

中位水平显著低于 HGSC 患者,治疗前 CA125 的水平与预后无关。该研究还显示,与治疗过程中 CA125 水平从未降至正常或在 4 程化疗后才降至正常的患者相比,CA125 水平于 3 程化疗后恢复正常的患者疾病复发风险降低,其中 CA125 水平于 1 程、2 程和 3 程化疗后降至正常的患者死亡风险亦明显降低。

8.3 突变状态

MAPK 信号通路的激活及上游调控因子 BRAF 和 KRAS 突变是 LGSC 的分子特征之一。GERSHENSON 等^[73] 分析了 79 例 LGSC 患者 BRAF/KRAS 突变对预后的影响,发现与野生型 BRAF 或 KRAS 相比,存在其中任一突变患者的中位 OS 明显延长(106.7 个月 *vs* 66.8 个月, $P=0.018$)。

8.4 激素受体状态

LGSC 常表达 ER 和 PR^[66]。一项关于 LGSC 激素受体表达的荟萃分析^[74]显示,在纳入 437 例 LGSC 的 9 项研究中,ER 表达率为 80.7% ($95\%CI: 72.2\%\sim89.1\%$);包含 374 例 LGSC 的 7 项研究中,PR 表达率为 54.4% ($95\%CI: 44.3\%\sim64.4\%$)。LGSC 的激素受体表达水平与预后相关。一项研究纳入 55 例晚期 LGSC 患者,采用 Allred 评分系统评估肿瘤组织 ER 和 PR 的表达情况,结果发现,ER 和 PR 高评分患者均有更好的 OS,多因素分析也显示 ER 评分高的患者有更好的 OS^[75]。

专家共识:诊断时的年龄、吸烟状态、BMI 与 LGSC 患者预后相关,治疗前的 CA125 水平与预后无关,但 CA125 清除率有助于判定 LGSOC 预后,CA125 下降越快,预后越好。BRAF、KRAS 基因突变以及 ER、PR 表达与较好的预后相关。(证据等级 4 级,推荐等级 II b 类)

9 小结

本共识在《低级别浆液性卵巢癌的专家共识(2020 年版)》^[4]基础上,主要增加了基因检测、靶向治疗以及对于有生育需求的 I B 期患者的治疗推荐。本共识旨在为 LGSC 的诊断和治疗提供指导性意见,但并非唯一的实践指南。在临床实践中,需根据患者的个体化特征,所属地的医疗资源以及医疗机构的特殊性,灵活应用。本共识的制订不排除其他干预措施的合理性。更新周期预设 3 年,但不排除具有重大研究进展时即刻更新的可能。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

编写专家组成员

执笔专家

蓝春燕 中山大学肿瘤防治中心
董延磊 山东大学第二医院
张师前 山东大学齐鲁医院
阳志军 广西医科大学附属肿瘤医院
薛凤霞 天津医科大学总医院
王玉东 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院
崔满华 吉林大学第二医院
盛修贵 中国医学科学院肿瘤医院深圳医院
王建东 首都医科大学附属北京妇产医院

编写专家(按姓氏笔画排序)

于爱军 浙江省肿瘤医院
王小元 山东第一医科大学第一附属医院
王丹波 辽宁省肿瘤医院
王永军 首都医科大学附属北京积水潭医院
王 刚 四川省妇幼保健院
王武亮 郑州大学第二附属医院

王 寅 中山大学肿瘤防治中心
王颖梅 天津医科大学总医院
孔为民 首都医科大学附属北京妇产医院
朱前勇 河南省人民医院
朱根海 海南省人民医院
任琛琛 郑州大学第三附属医院
刘淑娟 空军军医大学第一附属医院(西京医院)
孙蓬明 福建省妇幼保健院
纪 妹 郑州大学第一附属医院
李长忠 北京大学深圳医院北京大学深圳医院
杨英捷 贵州省肿瘤医院
吴 强 江苏省肿瘤医院
邹冬玲 重庆市肿瘤医院
张国楠 四川省肿瘤医院
张 颐 中国医科大学附属第一医院
陆安伟 南方医科大学深圳医院
范江涛 广西医科大学第一附属医院
蔡红兵 武汉大学中南医院

参 考 文 献

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] SEIDMAN J D, HORKAYNE-SZAKALY I, HAIBA M, et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin[J]. Int J Gynecol Pathol, 2004, 23(1): 41-44.
- [3] MATSUO K, MACHIDA H, GRUBBS B H, et al. Trends of low-grade serous ovarian carcinoma in the United States[J]. J Gynecol Oncol, 2018, 29(1): e15.
- [4] 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤专业委员会(学组), 中国优生科学协会生殖道疾病诊治分会, 中国优生科学协会肿瘤生殖学分会. 低级别浆液性卵巢癌的专家共识(2020年版)[J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(2): 117-125.
- [5] SLOMOVITZ B, GOURLEY C, CAREY MS, et al. Low-grade serous ovarian cancer: State of the science[J]. Gynecol Oncol, 2020, 156(3): 715-725.
- [6] GERSHENSON D M, COBB L P, WESTIN S N, et al. Contemporary primary treatment of women with stage II-IV low-grade serous ovarian/peritoneal cancer (LGSOC): Determinants of relapse and disease-free survival[J]. Gynecol Oncol, 2022, 167(2): 139-145.
- [7] GARG K, PARK K J, SOSLOW R A. Low-grade serous neoplasms of the ovary with transformation to high-grade carcinomas: a report of 3 cases[J]. Int J Gynecol Pathol, 2012, 31(5): 423-428.
- [8] DEHARI R, KURMAN R J, LOGANI S, et al. The development of high-grade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma: a morphologic and molecular genetic analysis[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(7): 1007-1012.
- [9] MURALI R, SELENICA P, BROWN D N, et al. Somatic genetic alterations in synchronous and metachronous low-grade serous tumours and high-grade carcinomas of the adnexa[J]. Histopathology, 2019, 74(4): 638-650.
- [10] PARKER R L, CLEMENT P B, CHERCOVER D J, et al. Early recurrence of ovarian serous borderline tumor as high-grade carcinoma: a report of two cases[J]. Int J Gynecol Pathol, 2004, 23(3): 265-272.
- [11] DU BOIS A, EWALD-RIEGLER N, DE GREGORIO N, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(8): 1905-1914.
- [12] LONGACRE T A, MCKENNEY J K, TAZELAAR H D, et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up[J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(6): 707-723.
- [13] VINEYARD M A, DANIELS M S, URBAUER D L, et al. Is low-grade serous ovarian cancer part of the tumor spectrum of hereditary breast and ovarian cancer?[J]. Gynecol Oncol, 2011, 120(2): 229-232.
- [14] FOLKINS A K, SALEEMUDDIN A, GARRETT L A, et al. Epidemiologic correlates of ovarian cortical inclusion cysts (CICs) support a dual precursor pathway to pelvic epithelial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2009, 115(1): 108-111.

- [15] MALPICA A, DEEVERS MT, LU K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(4): 496-504.
- [16] SEIDMAN J D, HORKAYNE-SZAKALY I, COSIN J A, et al. Testing of two binary grading systems for FIGO stage III serous carcinoma of the ovary and peritoneum[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(2): 703-708.
- [17] O'NEILL C J, DEEVERS M T, MALPICA A, et al. An Immunohistochemical Comparison Between Low-Grade and High-Grade Ovarian Serous Carcinomas: Significantly Higher Expression of p53, MIB1, BCL2, HER-2/neu, and C-KIT in High-Grade Neoplasms[J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(8): 1034-1041.
- [18] WONG K K, LU K H, MALPICA A, et al. Significantly Greater Expression of ER, PR, and ECAD in Advanced-Stage Low-Grade Ovarian Serous Carcinoma as Revealed by Immunohistochemical Analysis[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2007, 26(4): 404-409.
- [19] ALI R H, KALLOGER S E, SANTOS J L, et al. Stage II to IV Low-grade Serous Carcinoma of the Ovary is Associated with a Poor Prognosis: A Clinicopathologic Study of 32 Patients From a Population-based Tumor Registry[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2013, 32(6): 529-535.
- [20] ALTMAN A D, NELSON G S, GHATAGE P, et al. The diagnostic utility of TP53 and CDKN2A to distinguish ovarian high-grade serous carcinoma from low-grade serous ovarian tumors [J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(9): 1255-1263.
- [21] RAMBAU P F, VIERKANT R A, INTERMAGGIO M P, et al. Association of p16 expression with prognosis varies across ovarian carcinoma histotypes: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study[J]. *J Pathol Clin Res*, 2018, 4(4): 250-261.
- [22] BÖSMÜLLER H, FISCHER A, PHAM D L, et al. Detection of the BRAF V600E mutation in serous ovarian tumors: a comparative analysis of immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody and allele-specific PCR[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(3): 329-335.
- [23] JONES S, WANG T L, KURMAN R J, et al. Low-grade serous carcinomas of the ovary contain very few point mutations[J]. *J PATHOL*, 2012, 226(3): 413-420.
- [24] HUNTER S M, ANGLESIO M S, RYLAND G L, et al. Molecular profiling of low grade serous ovarian tumours identifies novel candidate driver genes[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 37663-37677.
- [25] ETEMADMOGHADAM D, AZAR W J, LEI Y, et al. EIF1AX and NRAS Mutations Co-occur and Cooperate in Low-Grade Serous Ovarian Carcinomas[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(16): 4268-4278.
- [26] GRISHAM R N, IYER G, GARG K, et al. BRAF mutation is associated with early stage disease and improved outcome in patients with low-grade serous ovarian cancer[J]. *Cancer*, 2013, 119(3): 548-554.
- [27] WONG K K, TSANG Y T, DEEVERS M T, et al. BRAF mutation is rare in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinomas[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(4): 1611-1617.
- [28] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2024 [EB/OL]. (2024-01-17) [2024-10-21]. <https://www.nccn.org/guidelines>.
- [29] KONSTANTINOPOULOS P A, LACCHETTI C, ANNUNZIATA C M. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline Summary[J]. *JCO Oncol Pract*, 2020, 16(8): e835-e838.
- [30] MCINTYRE J B, RAMBAU P F, CHAN A, et al. Molecular alterations in indolent, aggressive and recurrent ovarian low-grade serous carcinoma[J]. *Histopathology*, 2017, 70(3): 347-358.
- [31] MANNING-GEIST B, GORDHANDAS S, LIU Y L, et al. MAPK Pathway Genetic Alterations Are Associated with Prolonged Overall Survival in Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(20): 4456-4465.
- [32] PANNU H K. CT features of low grade serous carcinoma of the ovary[J]. *Eur J Radiol Open*, 2015, 2: 39-45.
- [33] KAWAGUCHI M, KATO H, HATANO Y, et al. MR imaging findings of low-grade serous carcinoma of the ovary: comparison with serous borderline tumor[J]. *Jpn J Radiol*, 2020, 38(8): 782-789.
- [34] ONO T, KISHIMOTO K, TAJIMA S, et al. Apparent diffusion coefficient (ADC) values of serous, endometrioid, and clear cell carcinoma of the ovary: pathological correlation [J]. *Acta Radiol*, 2020, 61(7): 992-1000.
- [35] ELSHERIF S, JAVADI S, VISWANATHAN C, et al. Low-grade epithelial ovarian cancer: what a radiologist should know[J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1095): 20180571.
- [36] KARANTANIS D, ALLEN-AUERBACH M, CZERNIN J. Relationship among glycolytic phenotype, grade, and histological subtype in ovarian carcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(1): 49-53.
- [37] TAKEUCHI S, LUCCHINI M, SCHMELER K M, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT in follow-up of patients with low-grade serous carcinoma of the ovary[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(1): 100-104.
- [38] TEW W, JAVA J, CHI D, et al. Treatment outcomes for older women with advanced ovarian cancer: Results from a phase III clinical trial (GOG182)[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15): 5030-5030.
- [39] JIANG X, YANG J, YU M, et al. Oncofertility in patients with stage I epithelial ovarian cancer: fertility-sparing surgery in young women of reproductive age[J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 154.
- [40] MELAMED A, RIZZO A E, NITECKI R, et al. All-Cause Mortality After Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(1): 71-79.
- [41] ARMSTRONG D K, ALVAREZ R D, BAKKUM-GAMEZ J N, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(2): 191-226.
- [42] GIUNTOLI R L, GERSHENSON D, FADER A, et al. Impact of adjuvant chemotherapy on the overall survival of patients with advanced-stage low-grade serous ovarian carcinoma following primary cytoreductive surgery[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(12): 1906-1912.
- [43] GERSHENSON D M, SUN C C, LU K H, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(2): 361-368.
- [44] OZA A M, COOK A D, PFISTERER J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 928-936.
- [45] SCHMELER K M, SUN C C, BODURKA D C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(3): 510-514.

- [46] COBB L P, SUN C C, IYER R, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of low-grade serous carcinoma of the ovary and peritoneum: Further evidence of relative chemoresistance[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 158(3): 653-658.
- [47] FADER A N, BERGSTROM J, JERNIGAN A, et al. Primary cytoreductive surgery and adjuvant hormonal monotherapy in women with advanced low-grade serous ovarian carcinoma: Reducing over-treatment without compromising survival?[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(1): 85-91.
- [48] GERSHENSON D M, BODURKA D C, COLEMAN R L, et al. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(10): 1103-1111.
- [49] VAN DRIEL W J, KOOLE S N, SIKORSKA K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(3): 230-240.
- [50] CHARO L M, JOU J, BINDER P, et al. Current status of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer in the United States[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159(3): 681-686.
- [51] CRANE E K, SUN C C, RAMIREZ P T, et al. The role of secondary cytoreduction in low-grade serous ovarian cancer or peritoneal cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(1): 25-29.
- [52] GERSHENSON D M, SUN C C, BODURKA D, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 114(1): 48-52.
- [53] DALTON H J, FLEMING N D, SUN C C, et al. Activity of bevacizumab-containing regimens in recurrent low-grade serous ovarian or peritoneal cancer: A single institution experience [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(1): 37-40.
- [54] GERSHENSON D M, SUN C C, IYER R B, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(3): 661-666.
- [55] TANG M, O'CONNELL R L, AMANT F, et al. PARAGON: A Phase II study of anastrozole in patients with estrogen receptor-positive recurrent/metastatic low-grade ovarian cancers and serous borderline ovarian tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(3): 531-538.
- [56] MILLER C R, OLIVER K E, FARLEY J H. MEK1/2 inhibitors in the treatment of gynecologic malignancies[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(1): 128-137.
- [57] FARLEY J, BRADY W E, VATHIPADIEKAL V, et al. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(2): 134-140.
- [58] GERSHENSON D, 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[J]. *Ann Oncol*, 2024, 30.
- [59] MONK B J, GRISHAM R N, 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]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(32): 3753-3762.
- [60] GRISHAM R N, IYER G. Low-Grade Serous Ovarian Cancer: Current Treatment Paradigms and Future Directions[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(11): 54.
- [61] SADLECKI P, WALENTOWICZ P, BODNAR M, et al. Determination of BRAF V600E (VE1) protein expression and BRAF gene mutation status in codon 600 in borderline and low-grade ovarian cancers[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(5): 1010428317706230.
- [62] MOUJABER T, ETEMADMOGHADAM D, KENNEDY C J, et al. BRAF Mutations in Low-Grade Serous Ovarian Cancer and Response to BRAF Inhibition[J]. *JCO Precis Oncol*, 2018, 2: 1-14.
- [63] MENDIVIL A A, TUNG P K, BOHART R, et al. Dramatic clinical response following dabrafenib and trametinib therapy in a heavily pretreated low grade serous ovarian carcinoma patient with a BRAF V600E mutation[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2018, 26: 41-44.
- [64] THOLANDER B, KOLIADI A, BOTLING J, et al. Complete response with combined BRAF and MEK inhibition in BRAF mutated advanced low-grade serous ovarian carcinoma[J]. *Ups J Med Sci*, 2020, 125(4): 325-329.
- [65] DESAI J, GAN H, BARROW C, et al. Phase I, Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion Study of Lirafenib (BGB-283), an RAF Family Kinase Inhibitor, in Patients With Solid Tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(19): 2140-2150.
- [66] SIEH W, KÖBEL M, LONGACRE T A, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(9): 853-862.
- [67] GERSHENSON D M, BODURKA D C, LU K H, et al. Impact of Age and Primary Disease Site on Outcome in Women With Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary or Peritoneum: Results of a Large Single-Institution Registry of a Rare Tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(24): 2675-2682.
- [68] 郭丽, 王忱, 张萍, 等. 高级别浆液性卵巢癌的分子遗传学研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(9): 982-984.
- [69] SONG B B, ANDERSON Z S, MASJEDI A D, et al. Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2024, 144(1): 68-78.
- [70] 张师前, 魏代敏. 重视妇科恶性肿瘤内分泌功能保护及生殖管理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(6): 612-613.
- [71] SCHLUMBRECHT M P, SUN C C, WONG K N, et al. Clinicodemographic factors influencing outcomes in patients with low-grade serous ovarian carcinoma[J]. *Cancer*, 2011, 117(16): 3741-3749.
- [72] MEYER T, RUSTIN G J. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer[J]. *Br J Cancer*, 2000, 82(9): 1535-1538.
- [73] GERSHENSON D M, SUN C C, WONG K K. Impact of mutational status on survival in low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(9): 1254-1258.
- [74] VOUSADAKIS I A. A systematic review and meta-analysis of hormone receptor expression in low-grade serous ovarian carcinoma[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 256: 172-178.
- [75] LAURADO FERNANDEZ M, DAWSON A, KIM H, et al. Hormone receptor expression and outcomes in low-grade serous ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(1): 12-20.

[收稿 2024-06-14][编辑 罗惠予]

本文引用格式

中国抗癌协会中西整合卵巢癌专业委员会. 低级别浆液性卵巢癌诊治中国专家共识(2024年版)[J]. *中国癌症防治杂志*, 2025, 17(1): 11-20.