

中华医学会妇科肿瘤学分会

中国妇科肿瘤临床实践指南 2024 版

上卷

总主审 马 丁

总主编 孔北华 向 阳

卵巢癌

主 编 马 丁 梁志清

《卵巢癌》编委会

主 审：孔北华 向 阳

主 编：马 丁 梁志清

副主编：臧荣余 赵 霞 程文俊 杨佳欣 郭瑞霞 陈 刚

编 委（按姓氏笔画排序）：

陈丽宏 程晓东 高庆蕾 王 育 王世军 王延洲

史廷燕 米 玛 李 凌 李志刚 李科珍 汪宏波

张 瑜 张丙忠 林 蓓 周圣涛 姚德生 夏百荣

编辑秘书：梁小龙 邓 黎

目录

CONTENTS

诊疗路径

一、卵巢癌诊断、评估.....	1
二、初始手术治疗.....	2
三、明确诊断后的治疗.....	3
四、病理分期.....	4
五、初始治疗后维持治疗.....	5
六、监测与随访.....	6
七、持续性疾病及复发的治疗.....	7
八、铂敏感复发二次肿瘤细胞减灭术的筛选标准.....	8
九、少见卵巢恶性肿瘤组织学分类.....	9
十、透明细胞癌.....	10
十一、卵巢黏液性癌.....	11

十二、低级别浆液性癌	12
十三、子宫内膜样癌	13
十四、癌肉瘤	14
十五、交界性上皮性肿瘤	15
十六、恶性性索间质肿瘤	16
十七、恶性生殖细胞肿瘤	17
十八、恶性生殖细胞肿瘤的辅助治疗及随访	18
十九、恶性生殖细胞 / 性索间质肿瘤的全身治疗方案	19
二十、恶性生殖细胞 / 性索间质肿瘤的监测与随访	21

诊疗原则

一、手术治疗原则	23
二、病理检查原则	25
三、全身治疗原则	26
四、药物反应处理原则	37
五、WHO 组织学分类	42
六、手术 - 病理分期	45
七、推荐等级	46

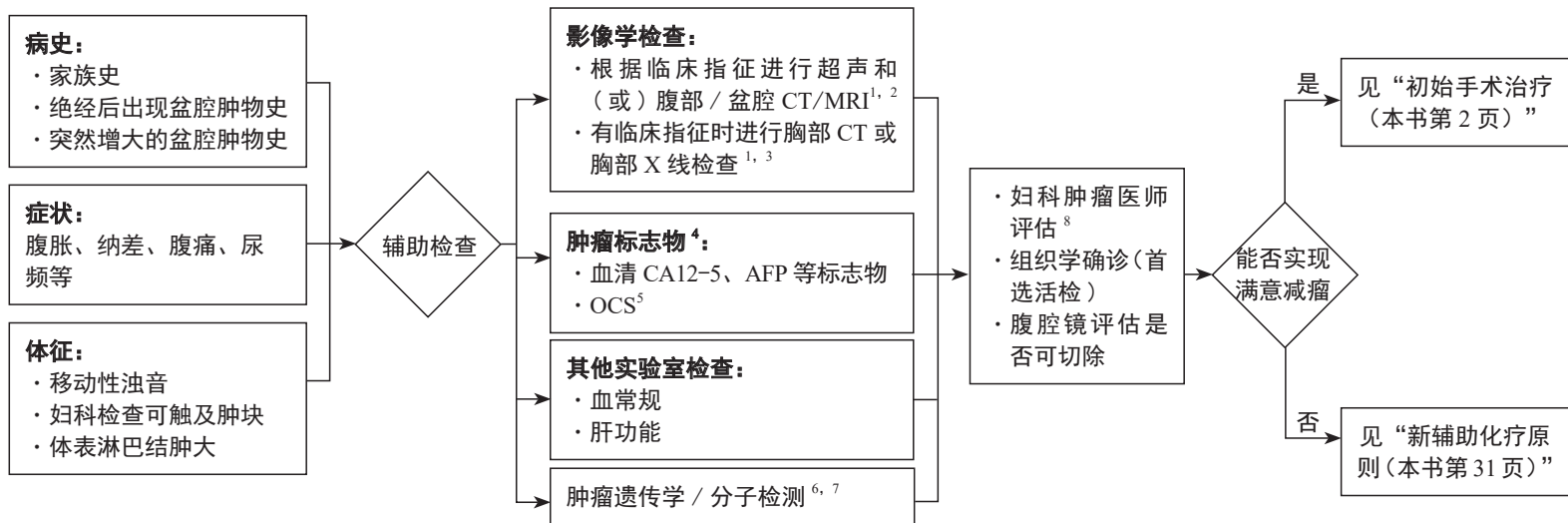
讨 论

一、概述.....	47
二、危险因素及筛查.....	47
(一) 卵巢癌的发病危险因素.....	47
(二) 卵巢癌的筛查.....	49
三、遗传性卵巢癌.....	53
(一) 遗传性乳腺癌 - 卵巢癌综合征.....	53
(二) 林奇综合征.....	55
四、病理学和分子检测.....	56
(一) 病理学概述.....	56
(二) 卵巢癌病理相关问题.....	59
(三) 分子检测.....	60
五、临床特征与诊断.....	62
(一) 病史、症状及体征.....	62
(二) 血清学检测.....	62
(三) 影像学检查.....	65
(四) 营养状况和胃肠道评估.....	65
六、分期.....	66
七、初始治疗.....	68
(一) 卵巢癌总体治疗原则.....	68

(二) 手术治疗	69
(三) 术后化疗	73
八、复发治疗	78
(一) 复发性卵巢癌	78
(二) 复发性卵巢癌的治疗	79
九、维持治疗	85
(一) 维持治疗的药物概述	85
(二) 初始治疗后的维持治疗	86
(三) 复发性卵巢癌的维持治疗	92
(四) 维持治疗的随访及安全性管理	94
十、少见病理类型	96
(一) 少见卵巢恶性肿瘤的概述	96
(二) 少见卵巢恶性肿瘤的常见类型	97
十一、随访	109
参考文献	110

诊疗路径

一、卵巢癌诊断、评估



¹ 根据需要，如无禁忌，应行强化检查。

² 必要时可行PET/CT、MRI，或PET/MRI检查以明确诊断。

³ 若涉及转移性或播散性疾病，首选胸部CT检查。

⁴ 其他肿瘤标志物可能包括HE4、抑制素、β-人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白、乳酸脱氢酶、癌胚抗原和CA19-9。

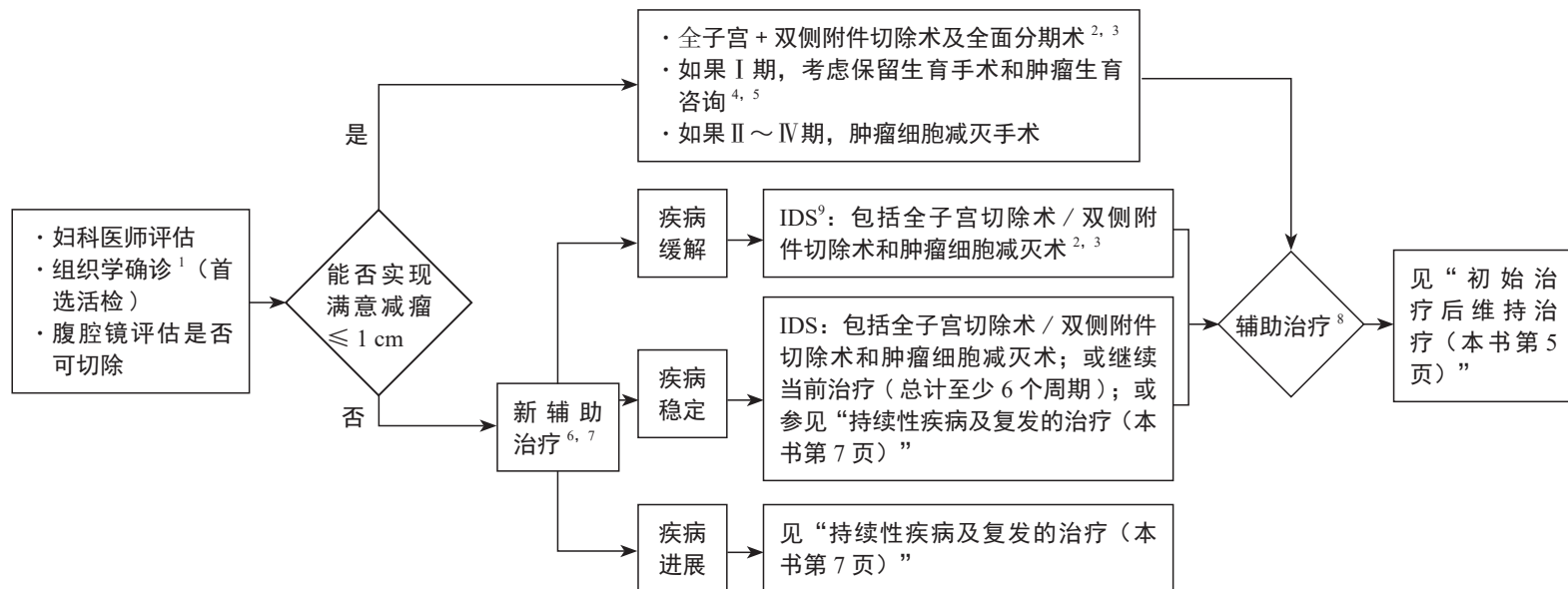
⁵ 卵巢癌评分(ovarian cancer score, OCS)，基于体外测定人血清外泌体中的CA12-5、HE4和C5a浓度，并经给定的计算公式计算OCS。

⁶ 胚系和体系BRCA1/2状态，决定维持治疗。

⁷ 在不存在BRCA1/2突变的情况下，同源重组状态可提供PARP抑制剂治疗获益程度的信息。

⁸ 评估内容还应包含身体、营养状况等(如ECOG评分、合并症)。

二、初始手术治疗



¹ 若活检不可行，可进行腹水或胸腔积液细胞学检测，联合 CA12-5/CEA > 25 来替代组织学活检；还可将腹水或胸腔积液内细胞沉渣石蜡包埋后进行病理学检测。

² 参见“手术治疗原则（本书第 23 页）”。

³ 参见“病理检查原则（本书第 25 页）”。

⁴ 适用于 IA 期、IB 期和部分组织学类型的 IC 期患者。

⁵ 保留子宫以备将来辅助生殖。

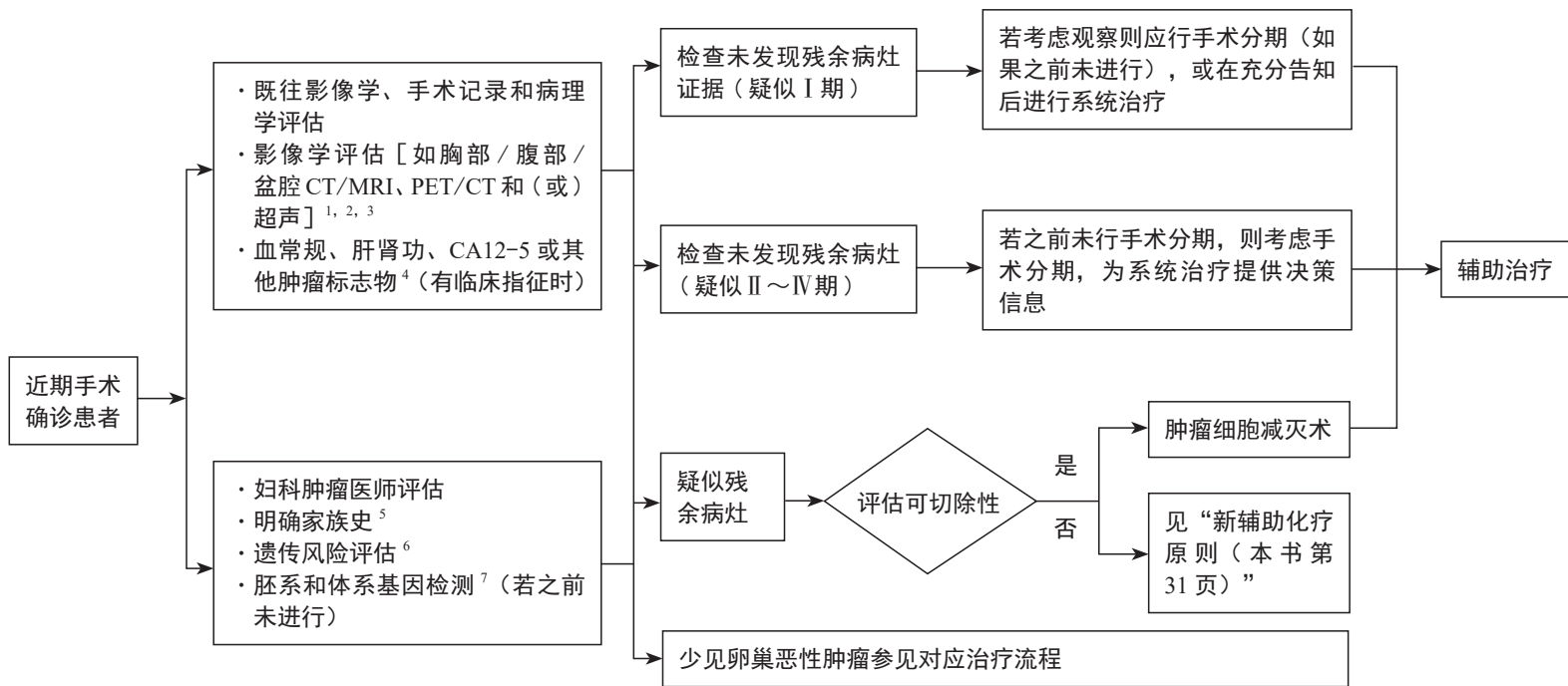
⁶ 首选在 3 ~ 4 个周期后完成手术；根据妇科肿瘤学家的临床判断，也可在 4 ~ 6 个周期后进行手术。

⁷ 参见“全身治疗原则（本书第 26 页）和药物反应处理原则（本书第 37 页）”。

⁸ FIGO III ~ IV 期接受 NACT 的卵巢癌患者，在 IDS 后进行 HIPEC (60 ~ 90 分钟, 41 ~ 43 °C)，后续治疗不使用贝伐珠单抗的患者，可使用顺铂（单药最大给药剂量为 85 mg/m²）；后续治疗需要联合贝伐珠单抗的患者，可使用顺铂（单药最大给药剂量为 70 mg/m²）。

⁹ 间歇性肿瘤细胞减灭术（interval debulking surgery, IDS）。

三、明确诊断后的治疗



¹ 根据需要, 采用口服和静脉注射造影剂 (除非禁忌) 和直肠造影。

² 必要时可行 PET/CT、MRI, 或 PET/MRI 检查以明确诊断。

³ 若涉及转移性或播散性疾病, 首选胸部 CT 检查。

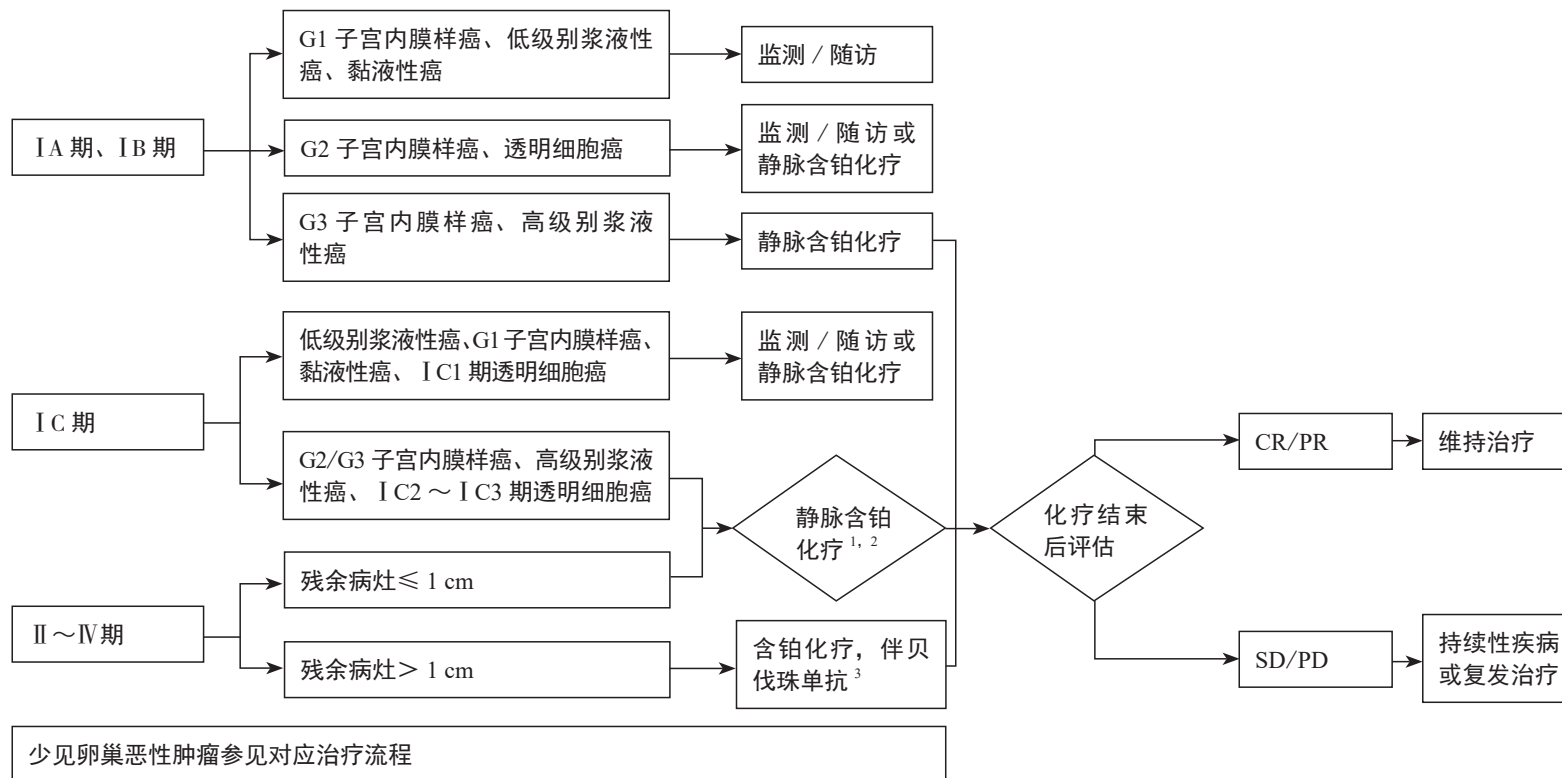
⁴ 其他肿瘤标志物包括抑制素、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白、乳酸脱氢酶、癌胚抗原和 CA19-9 等。

⁵ 参考乳腺、卵巢、皮肤腺和结直肠癌相关的遗传 / 家族性高风险评估指南。

⁶ 胚系和体系 *BRCA1/2* 状态, 决定维持治疗。

⁷ 在不存在 *BRCA1/2* 突变的情况下, 同源重组状态可提供 PARP 抑制剂治疗获益程度的信息。

四、病理分期

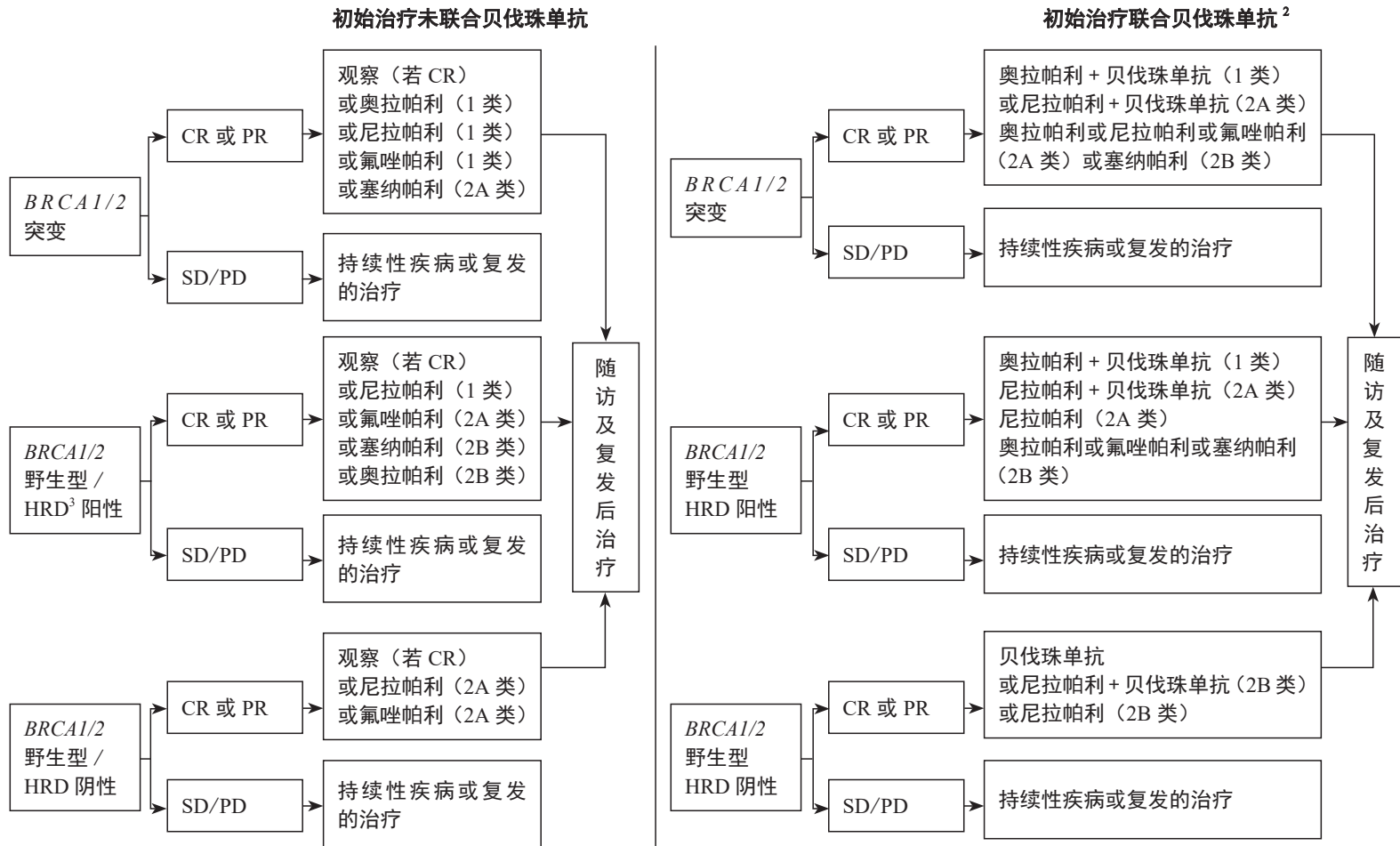


¹ 参考 IC 期及 II ~ IV 期疾病的全身治疗原则；晚期卵巢癌肿瘤细胞减灭术后残余病灶 ≤ 1 cm 可联合贝伐珠单抗（2B 类），参见《妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体临床应用指南（2022 版）》。

² 初次化疗患者的监测：每 1 ~ 3 个周期行体格及盆腔检查，血清 CA12-5 或其他肿瘤标志物，血生化，胸部 / 腹部 / 盆腔增强 CT 或增强 MRI、PET/CT。

³ 晚期卵巢癌肿瘤细胞减灭术后残余病灶 > 1 cm 可联合贝伐珠单抗（1 类），参见《妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体临床应用指南（2022 版）》、全身治疗原则（本书第 26 页）。

五、初始治疗后维持治疗¹

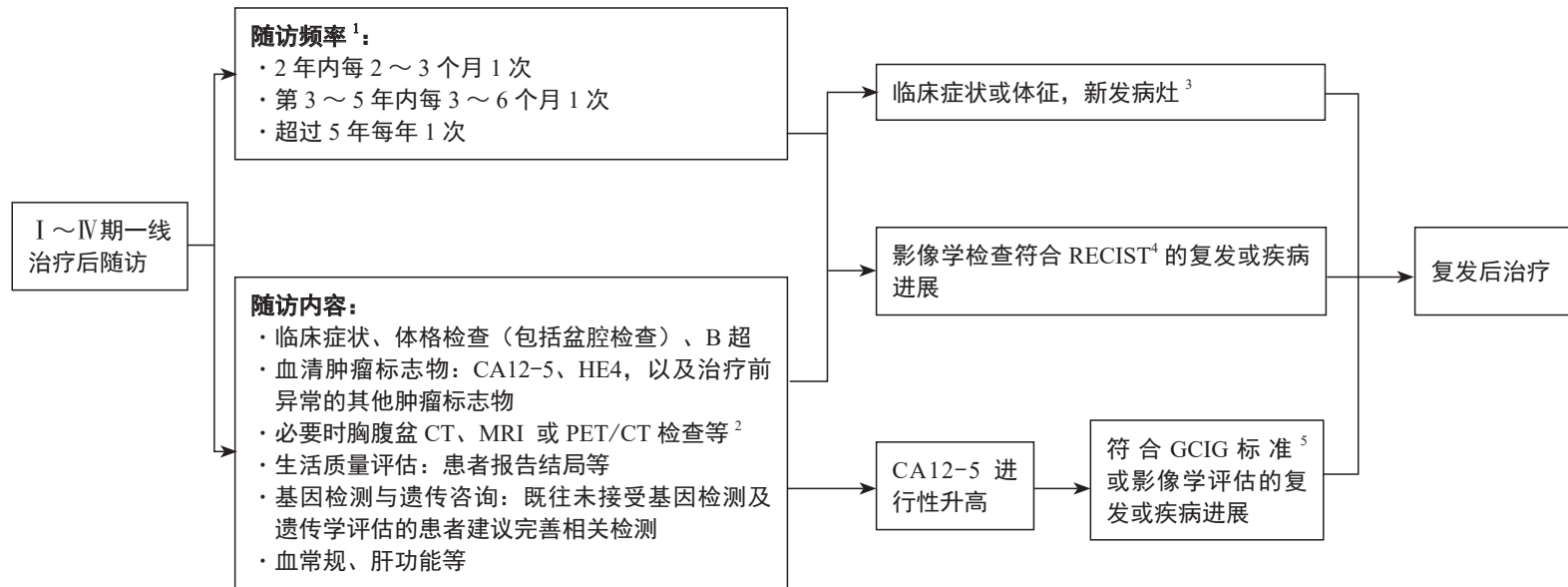


¹ 推荐用于Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者 (1类), 也适用于Ⅱ期患者 (2B类), 对于Ⅰ期患者不予推荐; 主要适用于高级别浆液性癌和子宫内膜样癌组织学类型 (1类), 也适用于 BRCA1/2 突变的其他 EOC 组织学类型 (2B类)。

² KELIM 评分可以用于筛选并评估维持治疗方案中是否加用贝伐珠单抗并从中获益的患者。

³ 同源重组修复缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD)。

六、监测与随访



¹ 对于具有复发手术条件的医院和依从性较好的患者，5年内建议2~3个月随访1次，以为患者提供更多的治疗选择（2B类证据）。

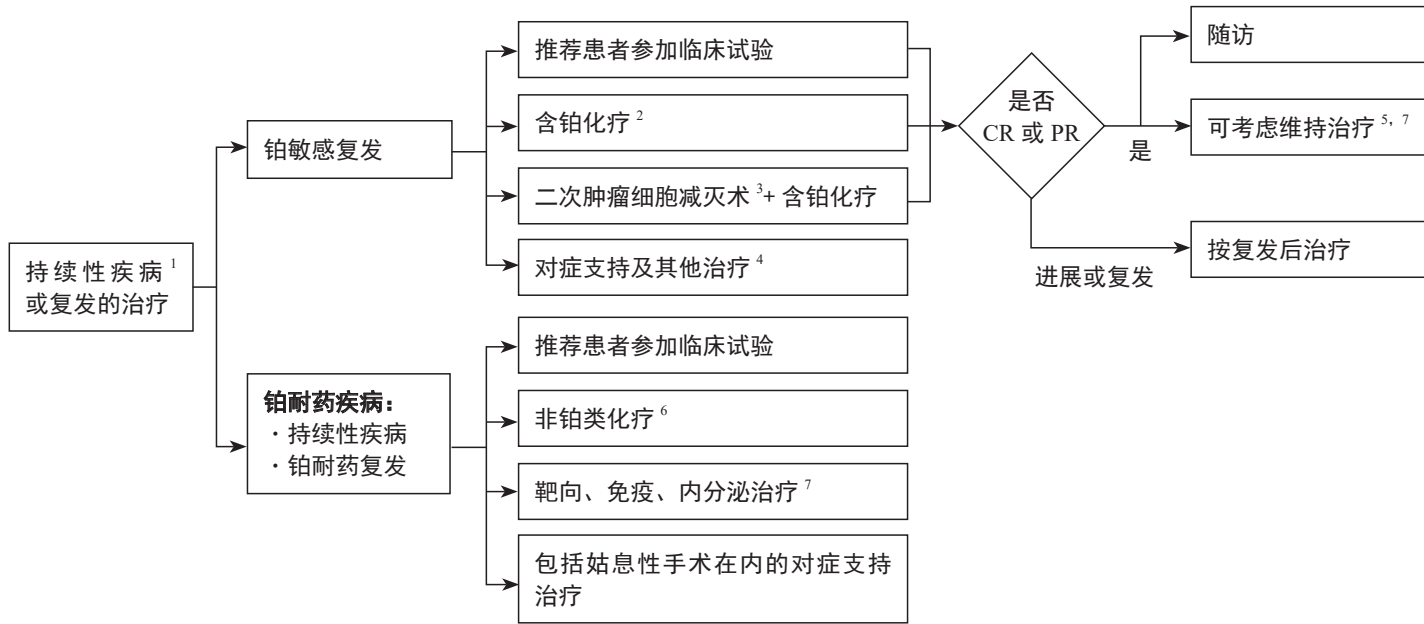
² 对于靶向维持治疗，尤其是PARP抑制剂后的亚临床复发的诊断需重视。

³ 包括与基线比较一般状况的恶化，再次出现或进展的恶性胸腔积液或腹水，体格检查发现腹盆腔肿物、浅表淋巴结肿大等。

⁴ 实体瘤疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors, RECIST）。

⁵ 当仅满足GCIG标准诊断，疾病进展或复发时，应在2周内采取影像学检查，必要时行PET/CT检查，若疾病进展达到RECIST，疾病进展时间记为影像学检查时间。[引自：GORDON JOHN SAMPSON RUSTIN, IGNACE VERGOTE, ELIZABETH EISENHAEUER, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG) [J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21 (2) : 419-423.]

七、持续性疾病及复发的治疗



¹ 持续性疾病，即疾病未控状态，指第一次手术残留部位的肿瘤进展或稳定，或前线接受以铂类药物为基础的化疗后肿瘤未达到临床缓解，仍进展或稳定。

² 铂敏感复发患者化疗首选铂类药物为基础的化疗方案，化疗联合或不联合贝伐珠单抗。

³ 基于3项随机对照临床研究证据，肿瘤完全切净的铂敏感初次复发患者是二次肿瘤细胞减灭术的获益人群；应避免不恰当的手术；除患者选择标准外，同时应评估手术中心条件。

⁴ 其他治疗包括非铂类化疗、靶向治疗、内分泌治疗、免疫治疗等，仅在特定情况下选择。

⁵ 国内已获批铂敏感复发（platinum-sensitive recurrence, PSR）患者维持治疗的PARP抑制剂有奥拉帕利、尼拉帕利和氟唑帕利。

⁶ 铂敏感与铂耐药难以准确定义，可根据临床需要选择铂类为基础的化疗，每2~4个周期化疗后应行疗效评估。

⁷ 参考《卵巢癌PARP抑制剂临床应用指南（2024版）》《妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南（2023版）》《妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体临床应用指南（2022版）》等。

八、铂敏感复发二次肿瘤细胞减灭术的筛选标准

1. 德国 AGO 评分标准

评分项	推荐二次肿瘤细胞减灭术 ¹
初始手术术后残余病灶	切净
ECOG 体力状态评分	0 分
复发时是否有腹水	腹水 < 500 mL

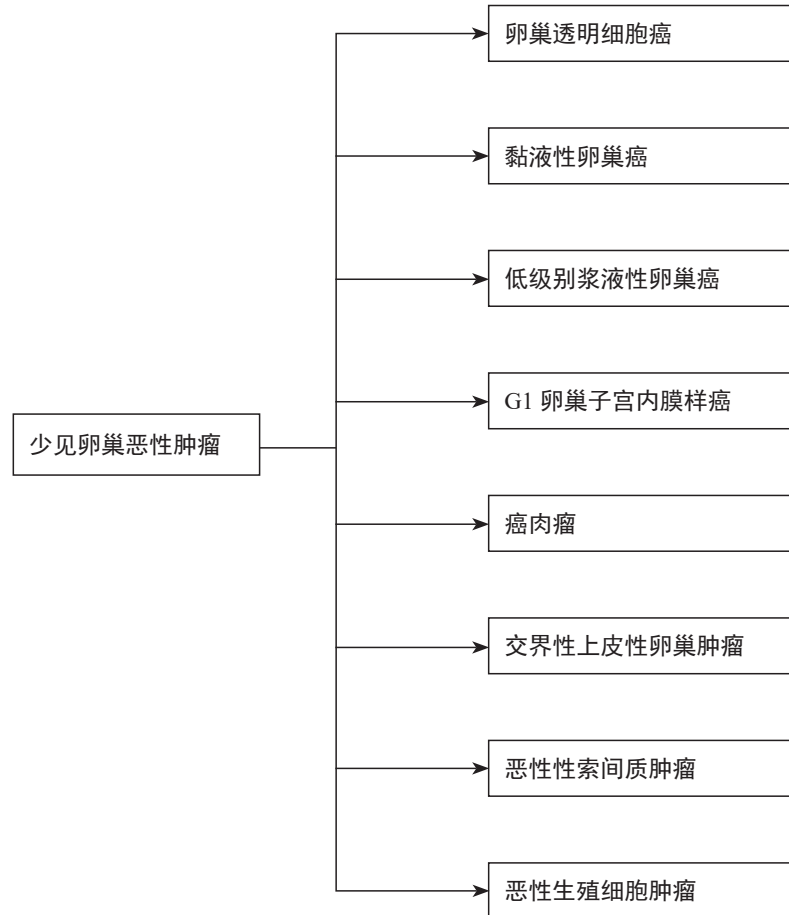
2. 基于国际多中心研究的风险评分模型（iMODEL 评分）

评分项	iMODEL 评分 ² （分）					
	0	0.8	1.5	1.8	2.4	3.0
FIGO 分期	I / II	III / IV				
初始手术术后残余病灶	切净		未切净			
无疾病进展间期（月）	≥ 16				< 16	
ECOG 体力状态评分（分）	0 ~ 1				2 ~ 3	
复发时血清 CA12-5 水平（U/mL）	≤ 105			> 105		
复发时是否有腹水	无					有

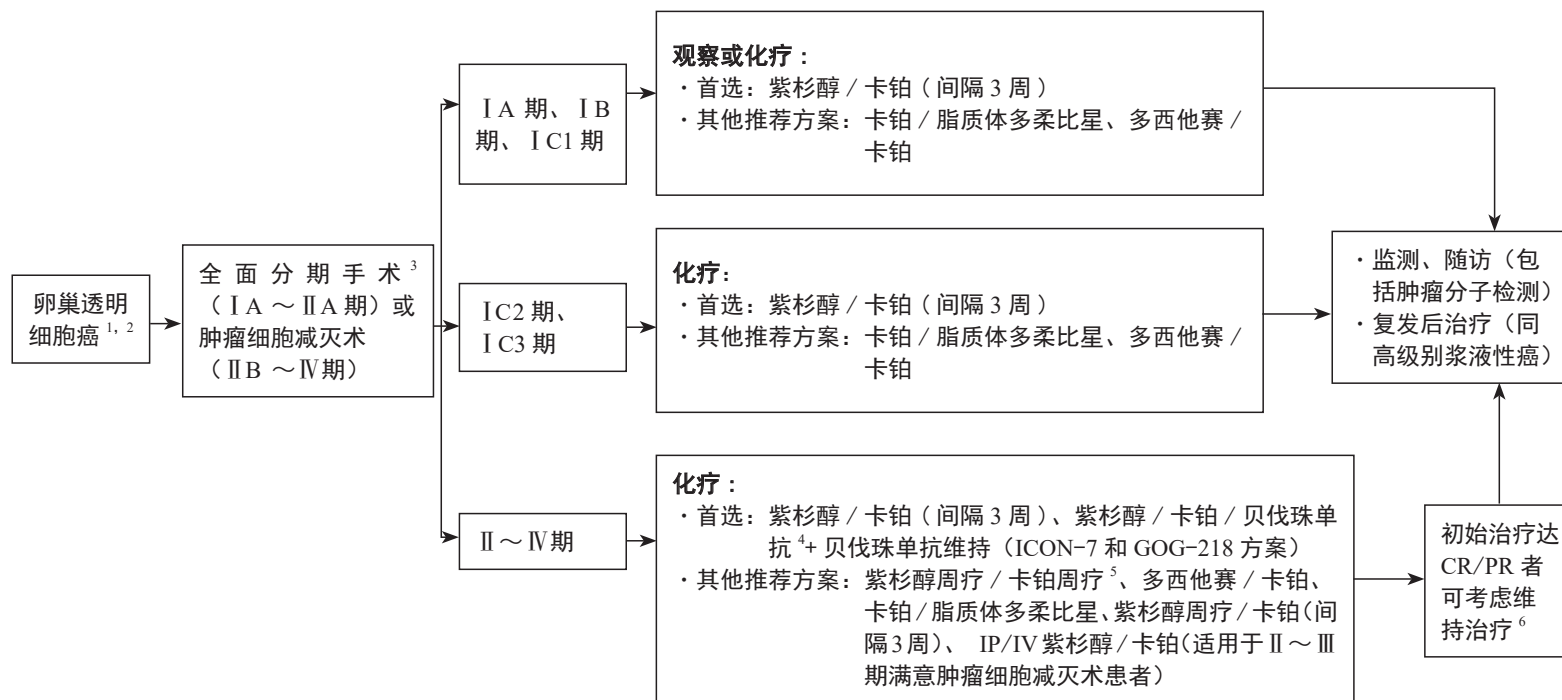
¹ 3 项均符合，推荐行二次肿瘤细胞减灭术。[引自：PHILIPP HARTER, ANDREAS DU BOIS, MAIK HAHMANN, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial[J].Ann Surg Oncol, 2006, 13 (12): 1702-1710.]

² ≤ 4.7 分适合二次肿瘤细胞减灭术。[引自：WEN-JUAN TIAN, DENNIS S CHI, JALID SEHOULI, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection [J].Ann Surg Oncol, 2012, 19 (2): 597-604.]

九、少见卵巢恶性肿瘤组织学分类



十、透明细胞癌



¹ 若已接受不全分期术，应考虑行再分期术和残余病灶切除术。

² 推荐行肿瘤分子检测。

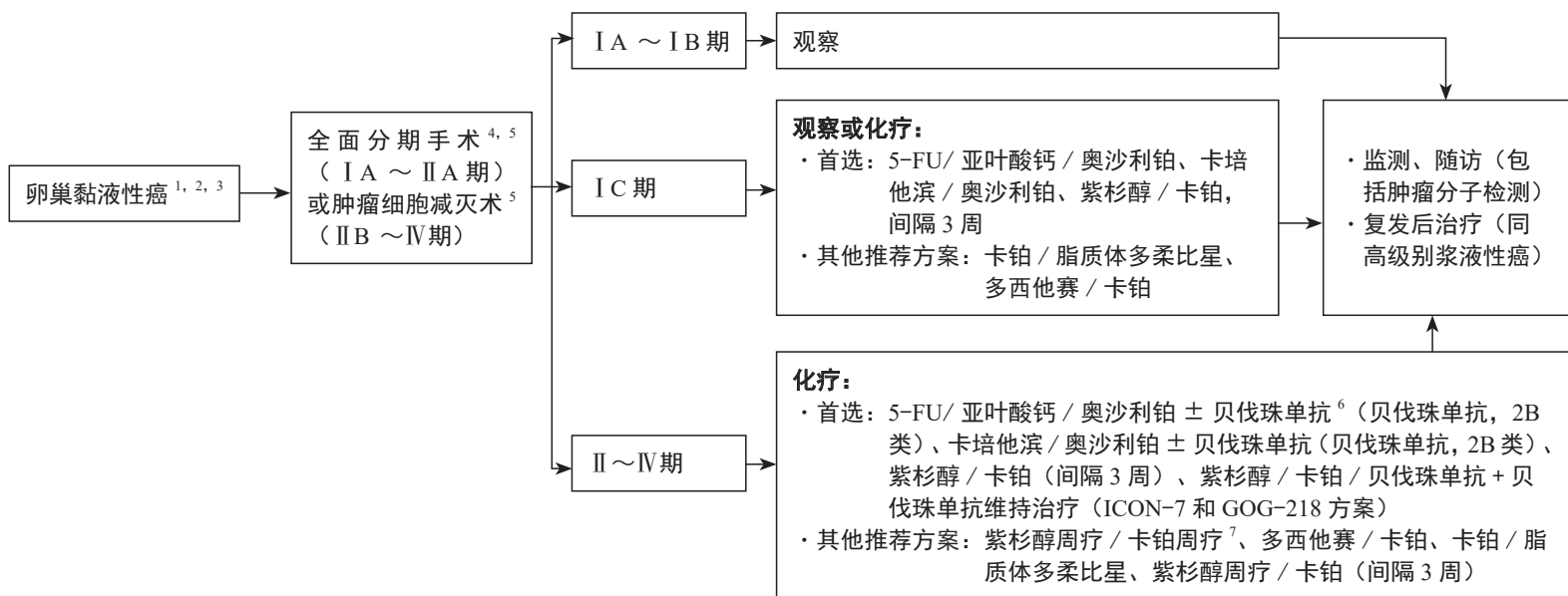
³ 不建议卵巢透明细胞癌患者行保留生育功能手术，但若生育意愿强烈且具有严密随访条件的 IA 期患者，可考虑行保留生育功能手术。

⁴ 贝伐珠单抗及其生物类似物。

⁵ 更适合身体状态差的患者。

⁶ 参考“初始治疗后维持治疗（本书第 5 页）”。

十一、卵巢黏液性癌



¹ 若已接受不全分期术，应考虑行再分期手术和残余病灶切除术。

² 若既往未查，建议进行充分的胃肠道评估和 CEA、CA19-9、CA12-5 等检查。

³ 可考虑行肿瘤分子检测。

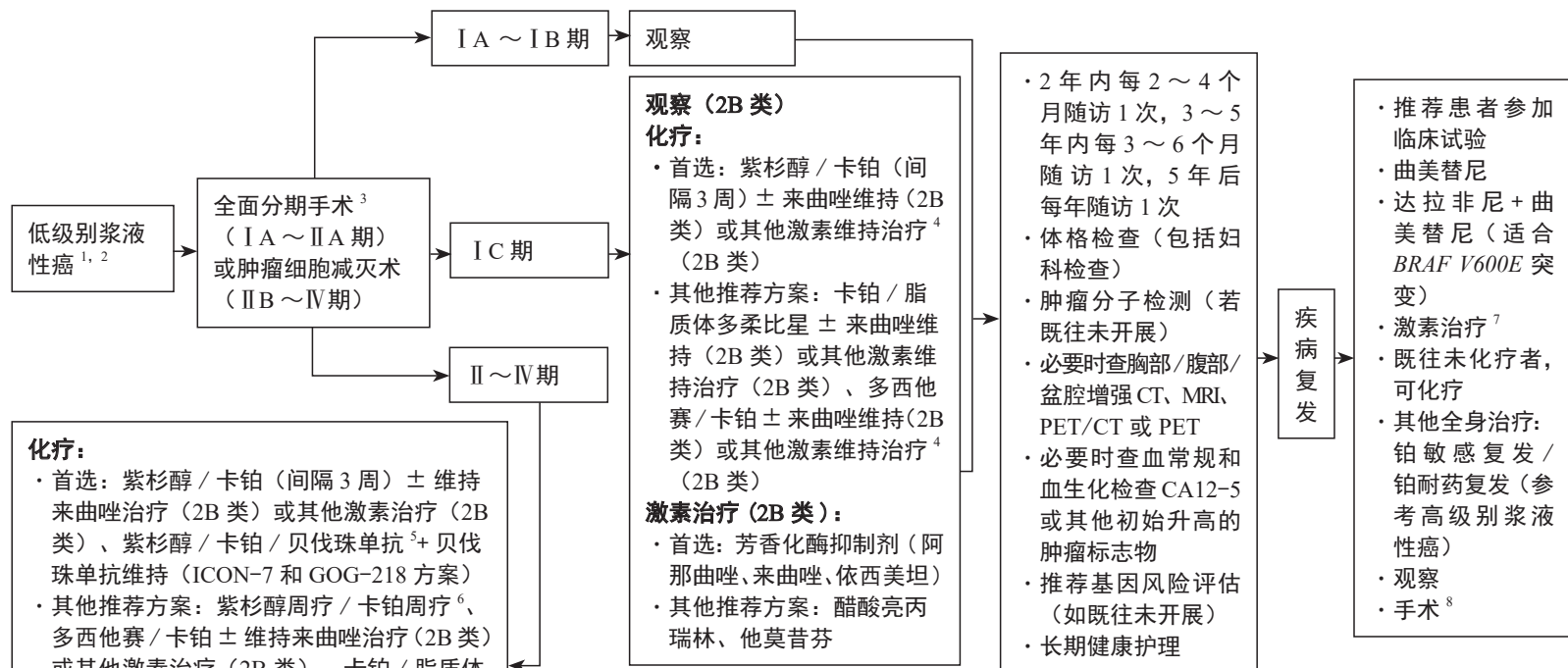
⁴ I 期有生育意愿者，可行保留生育功能手术。

⁵ 建议使用消化道内镜鉴别转移性胃肠道恶性肿瘤和原发性黏液性卵巢癌；术前或术中评估无可疑淋巴结，可不进行系统性淋巴结切除术；建议术中同时切除阑尾。

⁶ 贝伐珠单抗及其生物类似物。

⁷ 更适合身体状态差的患者。

十二、低级别浆液性癌



¹ 若已接受不全分期术, 应考虑行再分期手术和残余病灶切除术。

² 推荐行肿瘤分子检测。

³ I期 (IB期、IC期, 2B类) 患者如有生育意愿, 可行保留生育功能的手术。

⁴ 其他激素治疗: 芳香化酶抑制剂 (阿那曲唑、依西美坦)、醋酸亮丙瑞林或其他莫昔芬。

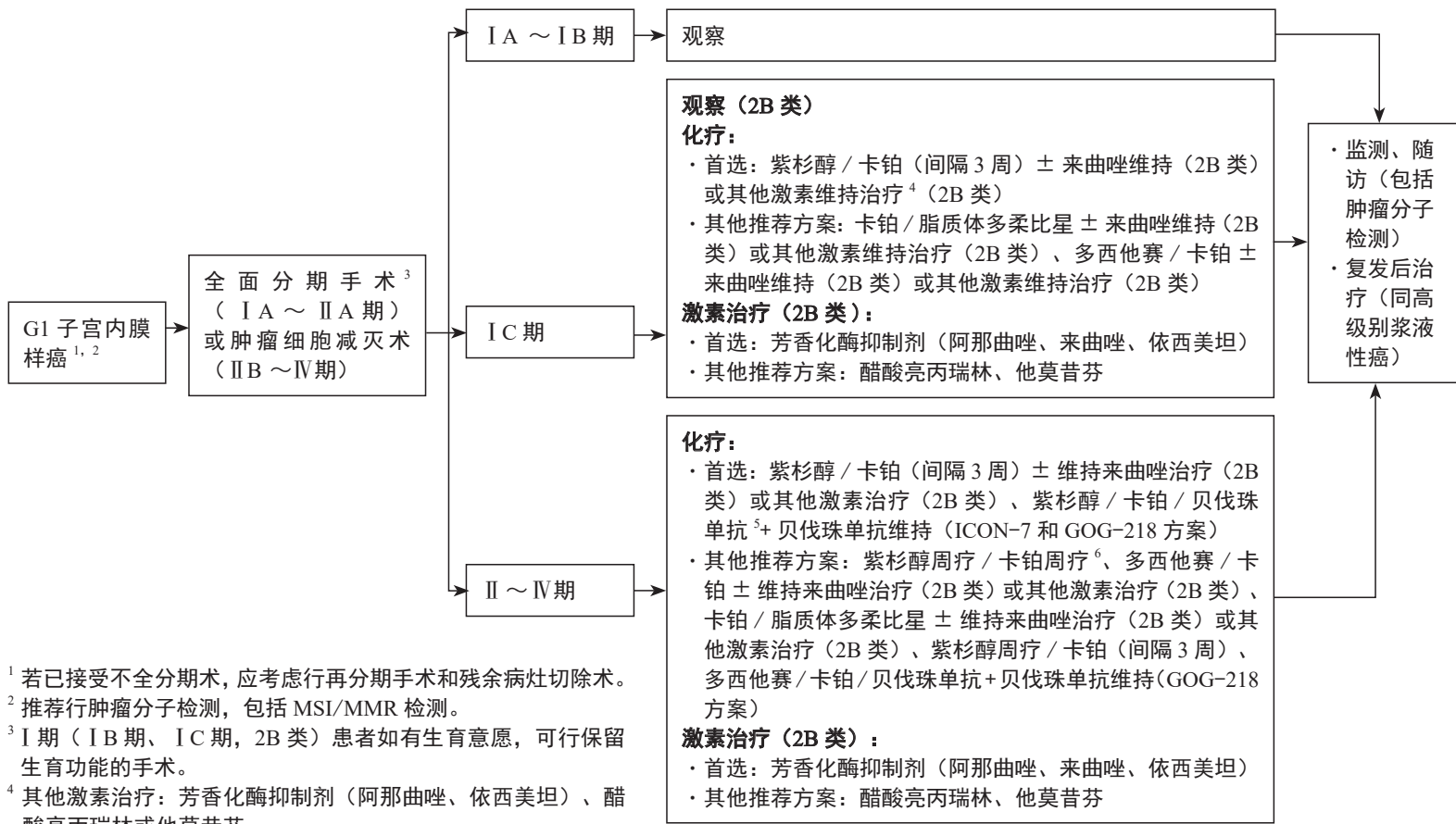
⁵ 贝伐珠单抗及其生物类似物。

⁶ 更适合身体状态差的患者。

⁷ 可应用芳香化酶抑制剂, 若既往未使用。若既往已使用芳香化酶抑制剂, 现可考虑使用他莫昔芬或醋酸亮丙瑞林。

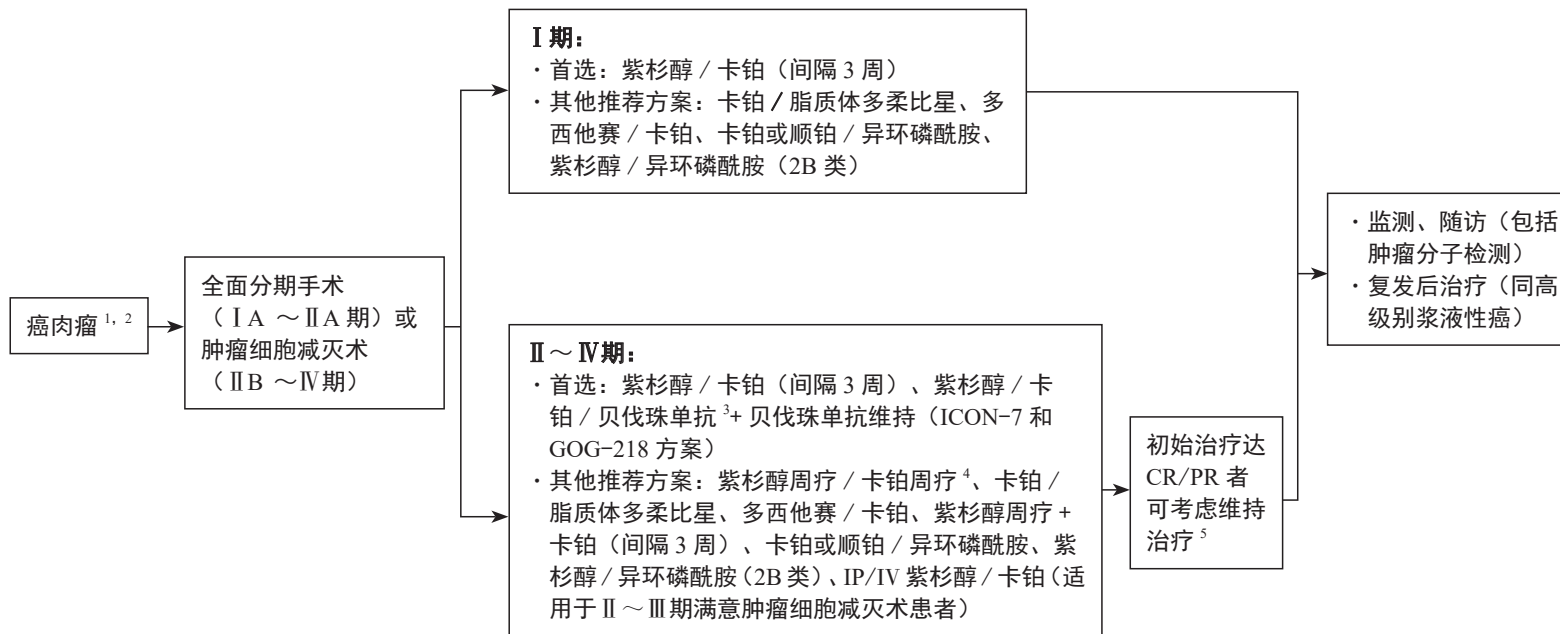
⁸ 对于具有较长无病间期、孤立病灶和 (或) 肠梗阻者可考虑行二次肿瘤细胞减灭术。

十三、子宫内膜样癌



¹ 若已接受不全分期术, 应考虑行再分期手术和残余病灶切除术。
² 推荐行肿瘤分子检测, 包括 MSI/MMR 检测。
³ I 期 (IB 期、IC 期, 2B 类) 患者如有生育意愿, 可行保留生育功能的手术。
⁴ 其他激素治疗: 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。
⁵ 贝伐珠单抗及其生物类似物。
⁶ 更适合身体状态差的患者。

十四、癌肉瘤



¹ 若已接受不全分期术，应考虑行再分期手术和残余病灶切除术。

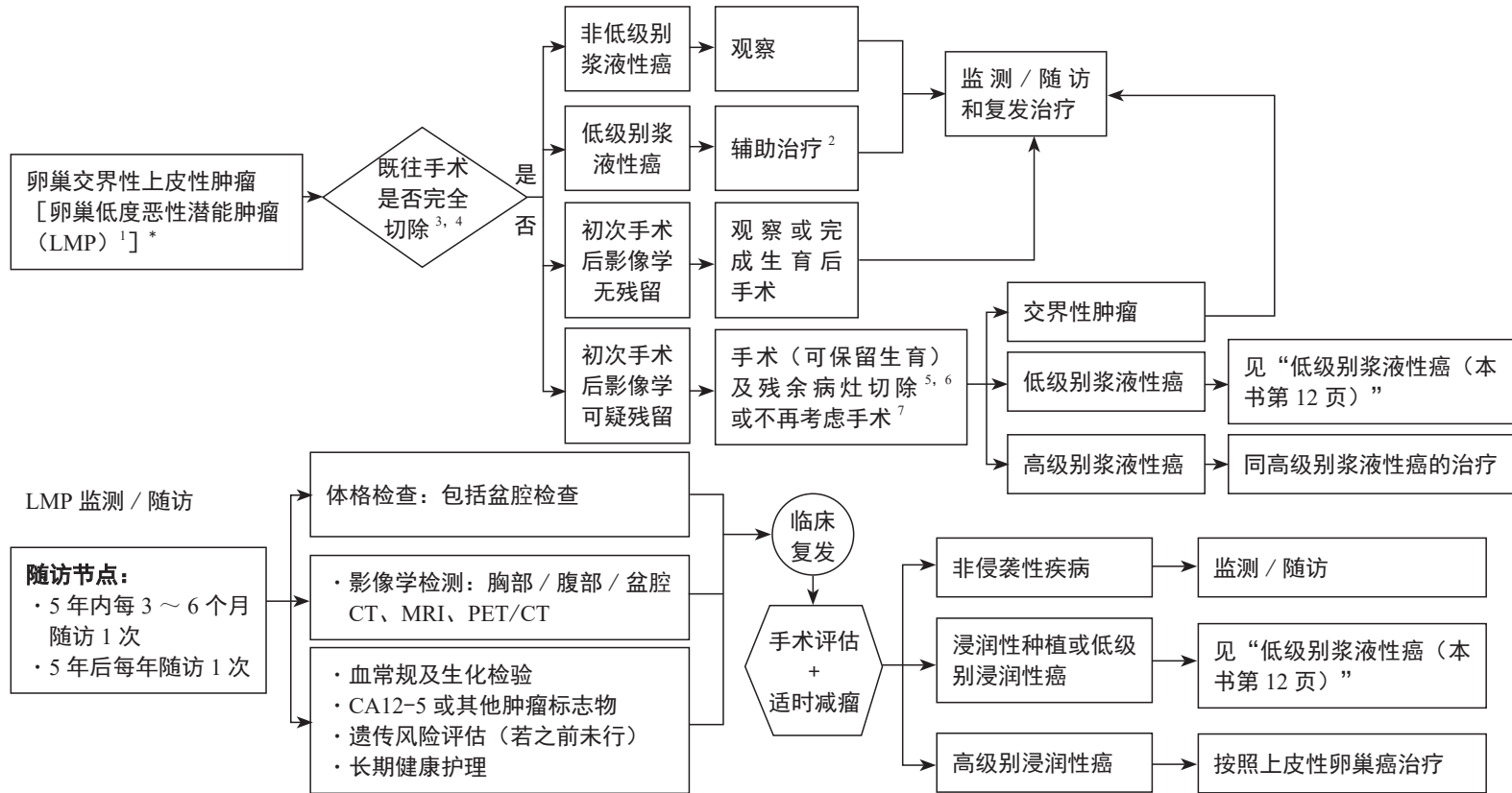
² 推荐行肿瘤分子检测。

³ 贝伐珠单抗及其生物类似物。

⁴ 更适合身体状态差的患者。

⁵ 参考“初始治疗后维持治疗（本书第 5 页）”。

十五、交界性上皮性肿瘤



* 参见 WHO 卵巢肿瘤组织学分类 (2020 年)。

¹ 卵巢低度恶性潜能肿瘤 (low malignant potential ovarian, LMP)。

² 化疗 (IV 或 IP) 尚未显示对卵巢交界性上皮性肿瘤有益。

³ 见“手术治疗原则 (本书第 23 页)”。

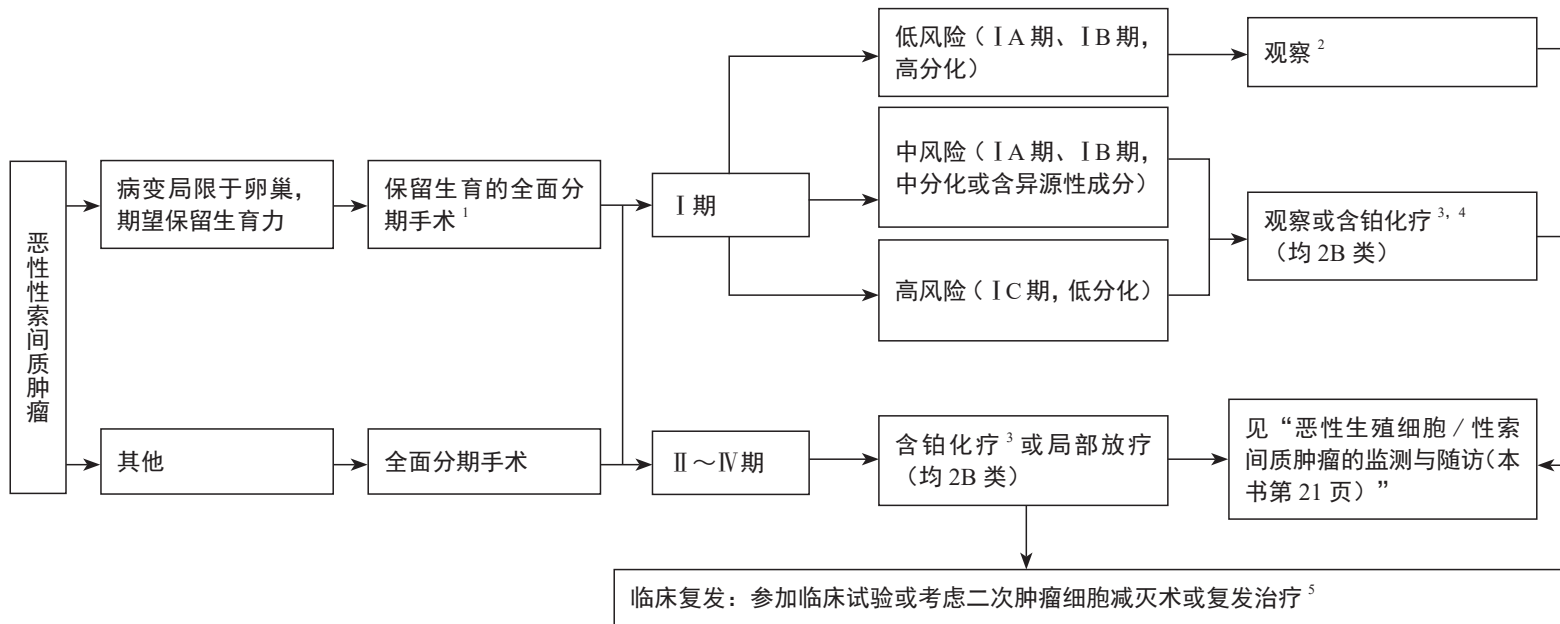
⁴ 见“病理检查原则 (本书第 25 页)”。

⁵ 对于病理证实的卵巢交界性上皮性肿瘤, 可根据具体情况考虑进行淋巴结评估。

⁶ 在接受 USO 的患者中, 考虑在完成生育后完成手术 (如对侧 USO、子宫切除术) (2B 类) 或严密随访。

⁷ 如果患者在医学上不适合, 或有不可切除的残余病灶。

十六、恶性性索间质肿瘤



¹ 可省略淋巴结切除术。

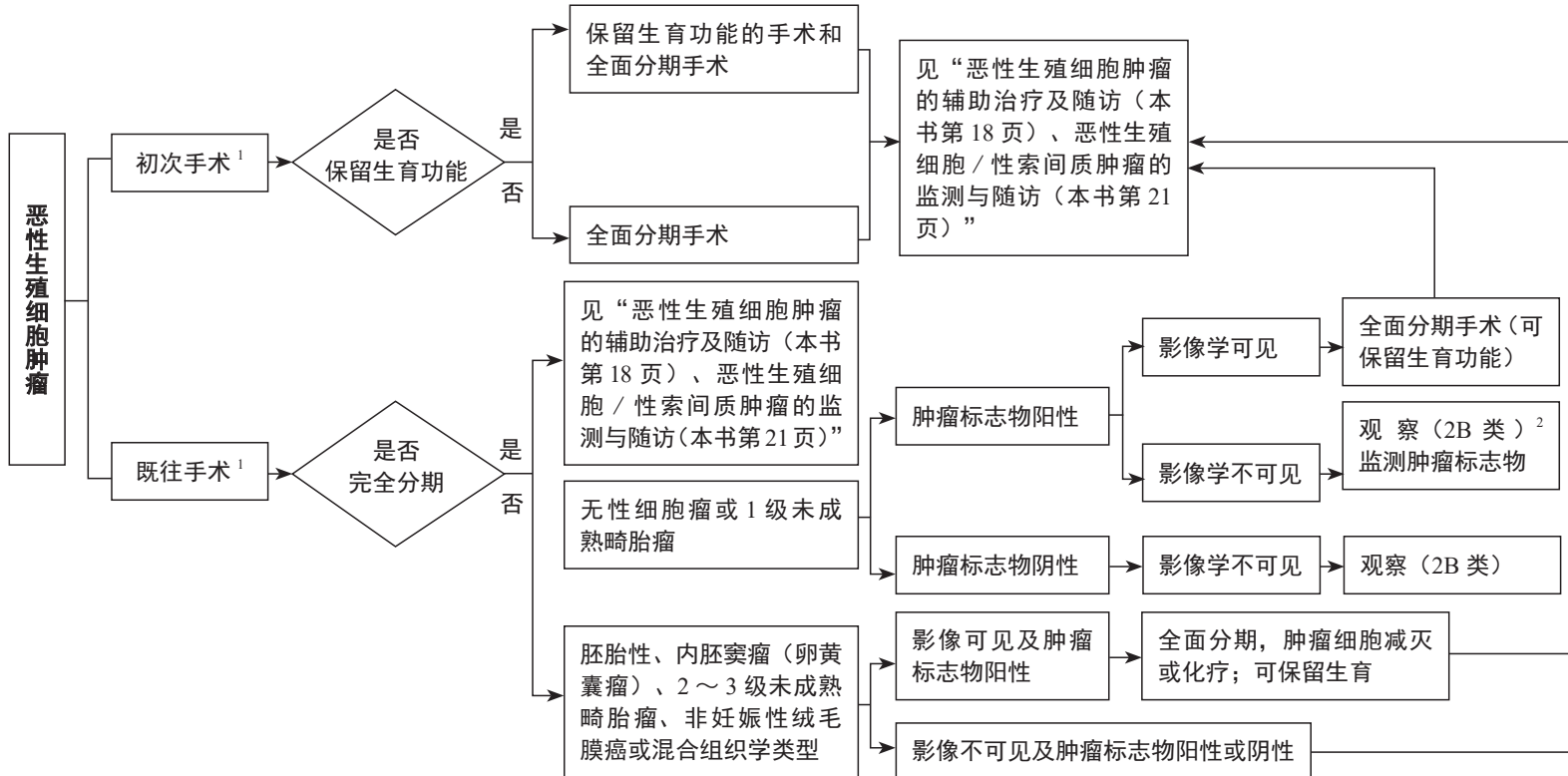
² 颗粒细胞瘤可跟踪抑制素水平。

³ 可接受的治疗选择包括紫杉醇/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）。

⁴ 见“全身治疗原则（本书第26页）和恶性生殖细胞/性索间质肿瘤的全身治疗方案（本书第19页）”。

⁵ 可考虑姑息性局限性放疗。

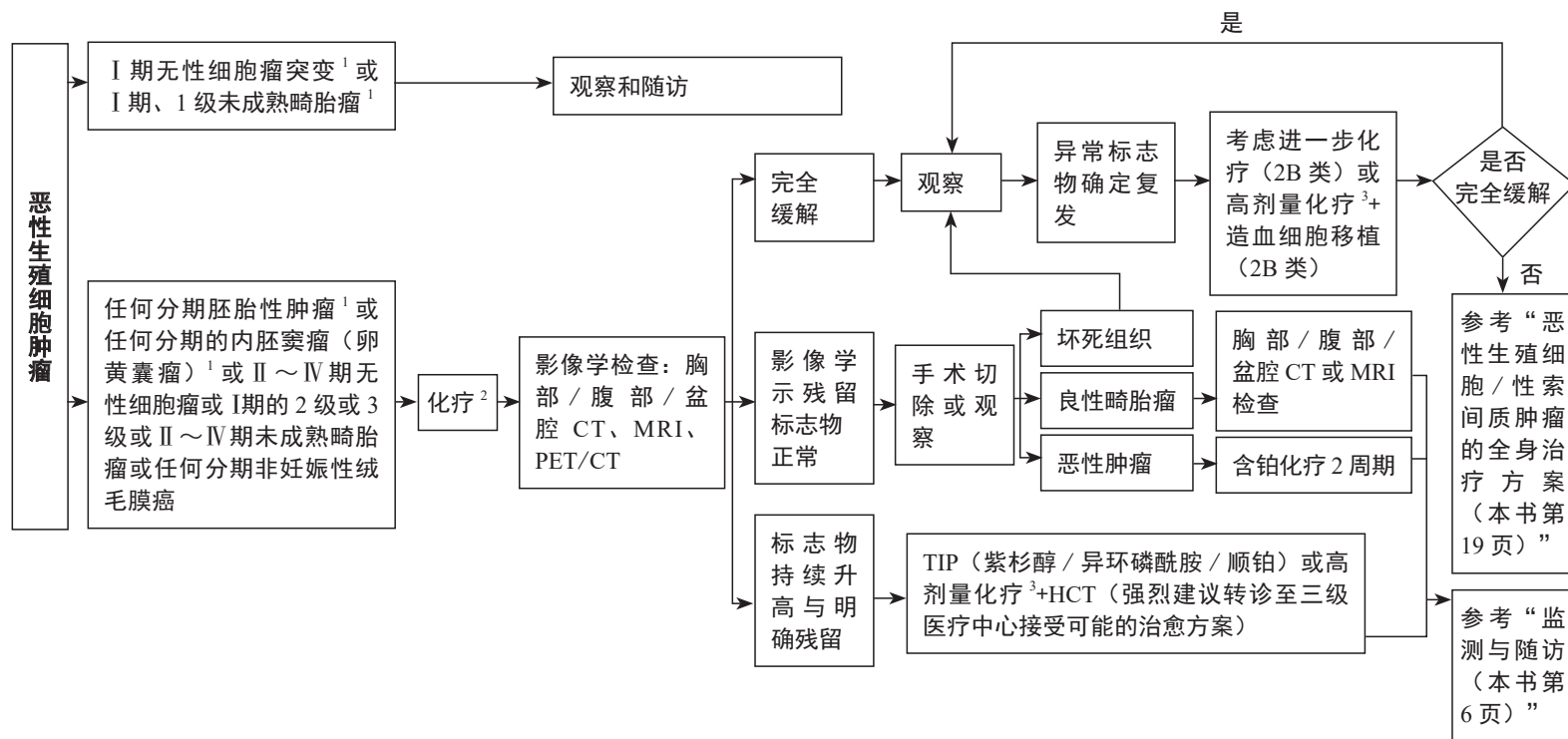
十七、恶性生殖细胞肿瘤



¹ 儿童 / 年轻人患者的手术治疗原则可能与成人患者不同，参见“手术治疗原则（本书 23 页）”。

² 若肿瘤标志物显著异常或升高，则复查影像。如果影像学检查阳性，则按照上述途径进行处理。

十八、恶性生殖细胞肿瘤的辅助治疗及随访



¹ 针对儿童 / 青少年患者，可以考虑观察或将化疗作为治疗选择：IA 期、IB 期的无性细胞瘤；IA 期、1 级未成熟畸胎瘤；IA 期的胚胎性肿瘤；IA 期卵黄囊瘤。目前有正在进行的研究评估成人 2 级或 3 级未成熟畸胎瘤（可能包含微小的卵黄囊瘤灶）、卵黄囊瘤、胚胎性肿瘤和绒毛膜癌（单纯或混合）在 IA 期和 IB 期治疗过程中的观察效果。

² 见“恶性生殖细胞 / 性索间质肿瘤的全身治疗方案（本书第 19 页）”。

³ 高剂量化疗方案因机构而异。一些患者使用 HCT 可能治愈；患有潜在可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 咨询和潜在治愈性治疗。

十九、恶性生殖细胞 / 性索间质肿瘤的全身治疗方案

恶性生殖细胞肿瘤的全身治疗方案^{1, 2, 3}

首选方案		其他推荐方案		特定情况有效
初始治疗	BEP (博来霉素、依托泊苷、顺铂) ⁴ : 博来霉素 (30 U, IV, 每周 1 次) + 依托泊苷 (100 mg/m ² , IV, 每日 1 次, 第 1 ~ 5 天) + 顺铂 (20 mg/m ² , IV, 每日 1 次, 第 1 ~ 5 天), 每 21 天重复 1 次; 对于低风险者, 持续 3 个周期 (2B 类), 对于高风险者, 持续 4 个周期	无		依托泊苷 / 卡铂 ¹ (用于旨在减少化疗毒性的 IB ~ III 期已手术切除的无性细胞瘤患者): 第 1 天给予卡铂 400 mg/m ² , IV, D1、D2、D3 给予依托泊苷 120 mg/m ² , IV, 每 28 天 1 次, 共 3 个周期
复发治疗	可能治愈方案: · 高剂量化疗 ² · TIP (紫杉醇、异环磷酰胺、顺铂)	仅姑息治疗		<ul style="list-style-type: none"> · VeIP (长春新碱、异环磷酰胺、顺铂) · VAC (长春新碱、放线菌素 D、环磷酰胺) · 支持性治疗
		<ul style="list-style-type: none"> · 顺铂 / 依托泊苷 (若先前未使用) · 多西他赛 · 多西他赛 / 卡铂 · 依托泊苷 (口服) · VIP 依托泊苷 / 异环磷酰胺 / 顺铂 · 吉西他滨 / 紫杉醇 / 奥沙利铂 · 吉西他滨 / 奥沙利铂 	<ul style="list-style-type: none"> · 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 MSI-H / dMMR 或 TMB-H) 	

¹ 见“全身治疗原则 (本书第 26 页)”, 参考文献见讨论。

² 高剂量化疗方案因机构而异。一些患者使用 HCT 可能治愈; 患有潜在可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 咨询和潜在治愈性治疗。

³ 参见 WHO 卵巢肿瘤组织学分类 (2020 年)。

⁴ 如果考虑博来霉素, 建议进行肺功能检查。

恶性性索间质肿瘤的全身治疗方案^{1, 2}

首选方案		其他推荐方案	特定情况有效
初始治疗	紫杉醇 / 卡铂	<ul style="list-style-type: none"> • EP (依托泊苷 / 顺铂) 	<ul style="list-style-type: none"> • BEP (2B 类)³
复发治疗	紫杉醇 / 卡铂	<ul style="list-style-type: none"> • EP (若先前未使用) • 紫杉醇 / 异环磷酰胺 • 多西他赛 • 紫杉醇 • 仅支持治疗 (参见“初始治疗后维持治疗 (本书第 5 页)”) • 靶向治疗: 贝伐珠单抗⁴ (单药) 	<ul style="list-style-type: none"> • 芳香化酶抑制剂 (阿那曲唑、依西美坦、来曲唑) • 醋酸亮丙瑞林 (用于颗粒细胞瘤) • 他莫昔芬 • BEP (2B 类), 若既往未应用 • VAC (2B 类)

¹ 见“全身治疗原则 (本书第 26 页)”, 参考文献见讨论。

² 参见 WHO 卵巢肿瘤组织学分类 (2020 年)。

³ 如果考虑博来霉素, 建议进行肺功能检查。

⁴ 贝伐珠单抗及其生物类似物。

二十、恶性生殖细胞 / 性索间质肿瘤的监测与随访

恶性生殖细胞肿瘤的监测与随访

肿瘤类别	监测与随访项目	第 1 年	第 2 年	第 3 年	第 4 ~ 5 年	第 5 年后
无性细胞瘤	体格检查和血清肿瘤标志物	每 2 ~ 3 个月 1 次	每 3 ~ 4 个月 1 次	每 6 个月 1 次	每 6 个月 1 次	每年 1 次
	影像学检查	腹部 / 盆腔 CT (每 3 ~ 4 个月 1 次)	腹部 / 盆腔 CT (每 6 个月 1 次)	腹部 / 盆腔 CT (每年 1 次)	腹部 / 盆腔 CT (每年 1 次)	根据临床指征
非无性细胞瘤	体格检查和血清肿瘤标志物	每 2 个月 1 次	每 2 个月 1 次	每 4 ~ 6 个月 1 次	每 6 个月 1 次	每年 1 次
	影像学检查	胸部 / 腹部 / 盆腔 CT (每 3 ~ 4 个月 1 次)	胸部 / 腹部 / 盆腔 CT (每 4 ~ 6 个月 1 次)	腹部 / 盆腔 CT (每 6 ~ 12 个月 1 次)	腹部 / 盆腔 CT (每 6 ~ 12 个月 1 次)	根据临床指征

恶性性索间质肿瘤的监测与随访¹

监测与随访项目	0～2年	2年后
体格检查	基于分期的临床指征（如果是早期、低风险疾病，6～12个月1次；如果是高风险疾病，4～6个月1次）	基于分期的临床指征（如果是早期低风险疾病，6～12个月1次；如果是高风险疾病，4～6个月1次）
血清肿瘤标志物 ²	<ul style="list-style-type: none"> · 如适用，根据临床指征进行检测 · 如果进行，频率基于分期（如果是早期、低风险疾病，6～12个月1次；如果是高风险疾病，4～6个月1次） 	<ul style="list-style-type: none"> · 如适用，根据临床指征进行检测 · 如果进行，频率基于分期（如果是早期、低风险疾病，6～12个月1次；如果是高风险疾病，4～6个月1次）
影像学检查 ³	用于有症状、生物标志物升高的患者，或体格检查有可疑发现者	用于有症状、生物标志物升高的患者，或体格检查有可疑发现者

¹引自：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[J]. Gynecol Oncol, 2017, 146 (1) : 3-10.

²标志物：CA12-5 及其他肿瘤标志物，包括抑制素、 β -人绒毛膜促性腺激素、甲胎蛋白、乳酸脱氢酶、癌胚抗原和 CA19-9。

³胸部 X 线、胸部 / 腹部 / 盆腔 CT、MRI、PET/CT 或 PET；若无禁忌，行增强检查。

诊疗原则

一、手术治疗原则

卵巢癌手术治疗原则

初始分期	IA ~ IIA 期	II B 期及以上	IDS 接受 3 ~ 4 个周期 NACT ¹ 有效或稳定后
手术目标	最大减瘤效果	最大减瘤效果 (< 1 cm 的残留病变定义为满意肿瘤细胞减灭)	最大减瘤效果
腹水细胞学	腹水细胞学检查	腹水细胞学检查 (如有)	
腹膜活检	<ul style="list-style-type: none"> 任何怀疑存在转移的腹膜表面或粘连均应选择性切除或活检 若无可疑的转移性病灶, 则在盆腔、结肠旁沟和膈肌表面腹膜进行随机腹膜活检 		
腹主动脉旁淋巴结	腹主动脉旁淋巴结清扫应至少剥离双侧腔静脉和主动脉的淋巴结组织至肠系膜下动脉水平, 最好至肾血管水平	切除术前影像学或手术探查中发现的可疑和 (或) 增大的淋巴结, 不需要切除临床阴性淋巴结	应切除可疑和 (或) 增大的淋巴结。初诊时发现潜在转移风险的淋巴结, 即使目前没有可疑或增大, 也应该切除
盆腔淋巴结	切除双侧覆盖髂总血管表面及前侧面的淋巴结、覆盖髂外血管及其间的淋巴结、覆盖髂内血管及其间的淋巴结以及从闭孔窝向前至少到闭孔神经的淋巴结		
网膜	应进行网膜切除术		
其他	<ul style="list-style-type: none"> 为获得最佳的外科肿瘤细胞减灭术 (所有分期) 可能包含: 肠切除术和 (或) 阑尾切除术、膈肌或其表面腹膜剥脱术、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) 胰体尾切除术等肿瘤侵犯部位的切除 所有腹膜表面均应探查, 任何怀疑存在转移的腹膜粘连均应选择性切除或活检 在侵袭性上皮性卵巢癌或腹膜癌肿瘤细胞减灭术后存在较小残留病变的患者是腹腔化疗的适应证人群。可以考虑为这些患者在初次手术时放置 IP 导管 FIGO III ~ IV 期接受 NACT 的卵巢癌患者, 在 IDS 后进行 HIPEC (60 ~ 90 分钟, 41 ~ 43 °C), 后续治疗不使用贝伐珠单抗的患者可使用顺铂单药 (最大给药剂量为 85 mg/m²); 后续治疗需要联合贝伐珠单抗的患者, 可使用顺铂单药 (最大给药剂量为 70 mg/m²)。硫代硫酸钠可在灌注开始时给药, 然后持续输注, 以便在 HIPEC 期间保护肾脏 		

¹新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NACT)。

特殊情况

项目	具体内容
降低风险的输卵管卵巢切除术	盆腔冲洗液进行细胞学检查；切除输卵管卵巢自卵巢悬韧带 2 cm 至宫角处，并切除包围卵巢和输卵管的所有腹膜，特别是与盆腔壁粘连区域下面的腹膜；尽量减少对输卵管和卵巢的器械操作，以避免细胞创伤性剥脱；应按照 SEE-FIM 方案对卵巢和输卵管进行处理；单纯输卵管切除术的预防益处目前尚未得到证实
保留生育功能	明确为早期疾病和（或）低风险肿瘤（早期浸润性上皮肿瘤、交界性肿瘤、恶性生殖细胞肿瘤、黏液性及恶性性索间质肿瘤）且希望保留生育能力的患者；可以考虑采用 USO（保留子宫和对侧卵巢）或 BSO（保留子宫）进行保留生育能力的手术。同时，请生殖内分泌科医师进行评价和咨询。但对于儿童、青少年和年轻成人患者，明确的早期恶性生殖细胞肿瘤可省略全面分期手术
黏液性肿瘤	<ul style="list-style-type: none"> • 卵巢原发性浸润性黏液性肿瘤少见，应仔细评估上消化道和下消化道，以排除隐匿性消化道原发疾病伴卵巢转移 • 阑尾切除术仅在疑似或确诊卵巢黏液性肿瘤的患者阑尾看似异常时进行。若阑尾外观正常，不需要行手术切除 • 若术中冰冻组织学证实为黏液性且无可疑淋巴结转移，可不行淋巴结切除术
卵巢交界性上皮性肿瘤	<ul style="list-style-type: none"> • 尽管数据显示淋巴结切除术会提高分期，但淋巴结切除术不影响总生存期 • 网膜切除术和腹膜多点活检可能使约 30% 的患者分期上调，可影响预后
二次肿瘤细胞减灭术	<ul style="list-style-type: none"> • 根据 AGO、iMODEL 评分筛选患者是否行二次肿瘤细胞减灭术 • 二次肿瘤细胞减灭术可根据具体情况采用开放或微创途径
辅助姑息性手术	<ul style="list-style-type: none"> • 腹腔穿刺 / 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 / 留置胸膜导管 • 输尿管支架 / 肾造口术 • 胃造瘘管 / 肠支架 / 手术缓解肠梗阻

二、病理检查原则

病理检查原则

WHO 分类	WHO 组织学分类 [见 WHO 卵巢肿瘤组织学分类 (2020 年)]
诊断方法	<ul style="list-style-type: none"> · 大多数卵巢癌 (包括 LCOC) 通常在活检或手术标本病理分析后诊断 · 对于推测为早期疾病的卵巢癌患者, 应避免细针穿刺诊断, 防止囊肿破裂和恶性肿瘤细胞溢出进入腹膜腔。对于不适合初始肿瘤细胞减灭术的巨块型疾病患者, 细针穿刺可能是必要的
CAP 方案	CAP 方案是病理学报告的有用工具。病理学评估应包括: 肿瘤部位、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 / 浆膜完整 / 断裂 / 破碎)、组织学类型和分级、扩散和 (或) 种植病灶 (取样)、细胞学、淋巴结、隐匿性恶性肿瘤或浆液性输卵管上皮内癌、子宫内膜异位症和 (或) 输卵管内膜异位症
肿瘤分子检测	<ul style="list-style-type: none"> · 初始治疗时, 若无胚系 <i>BRCA</i> 突变, 肿瘤的体系检测至少应包括 <i>BRCA1/2</i>、杂合性缺失或 HRD 状态 · 复发时, 肿瘤分子检测主要用于评估靶向治疗的潜在获益性, 建议行包括但不限于 <i>BRCA1/2</i>、HRD 状态、MSI、TMB 和 <i>NTRK</i>、<i>BRAF</i>、<i>FRα</i>、<i>RET</i> 和 <i>NTRK</i> (若既往未行相关检测) 检测, 最好选择最近一次可获取的肿瘤样本进行检测 · 对于少见肿瘤, 更全面的检测更加重要
LCOC	<ul style="list-style-type: none"> · 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, 但无明显浸润 · 透明细胞癌是一种源于子宫内膜异位症的高级别恶性肿瘤, 大多数表达 Napsin A, 但 <i>WT1</i> 和雌激素受体呈阴性 · 原发性黏液性卵巢癌和胃肠道转移肿瘤组织学上难以区分, 原发性卵巢癌 <i>PAX8</i> 常呈阳性, 转移性结直肠癌 <i>CK20</i> 和 <i>CEA</i> 常呈阳性, 而 <i>SATB2</i> 提示肠道来源 · 子宫内膜样癌可能与子宫内膜异位症相关, <i>CK7</i>、<i>PAX8</i>、<i>CA12-5</i> 和雌激素受体呈阳性, 其外观与性索间质肿瘤非常相似 · 大多数病理学家认为卵巢癌肉瘤 (MMMTs) 是一种分化较差的上皮性卵巢癌 (化生癌)
特殊情况	其他常累及附件的癌症包括子宫恶性肿瘤、子宫颈癌、消化道 (小肠和大肠、胰腺) 恶性肿瘤、淋巴瘤等。施行降低风险的手术后, 病理评估内容应包括: 输卵管取材需采用 SEE-FIM 法 (伞端切片和全面检查), 所取材的输卵管和卵巢也应审慎进行切片、处理及评估

三、全身治疗原则

全身治疗原则

内容	建议
参与临床试验	鼓励卵巢癌患者参与临床试验，以获取最新、最有效的治疗方式
评估器官功能和体能状态	在推荐化疗前，应充分评估患者肾、肝等重要器官的功能情况及全身体能状况，确保其能够承受化疗
初次肿瘤细胞减灭术的候选者	对于所有疑似Ⅲ C 期或Ⅳ期侵袭性上皮性卵巢癌的女性患者，在开始治疗前应由妇科肿瘤学家进行评估，以确定其是否为初次肿瘤细胞减灭术的候选者
保留生育能力	希望保留生育能力的育龄期患者应转诊至适当的生育专家，进行评估和咨询
讨论全身治疗目标	开始任何治疗前，应详细讨论患者的全身情况及治疗目标，并寻求多学科医师的意见
化疗期间观察和调整	在化疗期间，应密切观察患者生命体征、病情变化及药物毒副反应，进行必要的治疗干预。同时，应定期监测血液等生化指标，根据实际情况适当调整用药剂量
化疗后评估并监测	化疗结束后，应对患者进行全面检查，评估其在治疗期间及之后的反应，及时处理并发症，定期进行随访和检查，并监测可能的长期并发症
生物标志物测定	进行化疗敏感性 / 耐药性和（或）其他生物标志物测定，以便在有多种等效化疗选择的情况下，用于与未来化疗相关的决策，但当前证据水平不足以替代标准化疗

不同治疗的定义

治疗	定义
辅助治疗	指癌症手术后药物、放疗或其他形式的补充治疗，旨在降低疾病复发的风险或主要治疗手术细胞减灭术后的残余病灶
新辅助治疗	指癌症手术前给予的旨在降低肿瘤负荷以准备手术的药物、放疗或其他形式的治疗
复发治疗	指在初始治疗后出现癌症复发的临床、生化或影像学证据时，用于治疗癌症复发、控制症状或延长生存期和（或）提高生活质量的药物、放疗或其他形式的治疗

新诊断的卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的治疗原则

项目	具体内容
不同主要治疗选择	若可以接受化疗，应告知患者现有的不同主要治疗选择，如 IV 化疗、IP 和 IV 化疗联合治疗或临床试验，以便患者可以决定哪种是最合适的选择
IP 和 IV 联合方案	在 IP 和 IV 联合方案给药前，必须告知患者联合方案的毒性较单独使用 IV 化疗增加（骨髓抑制、肾毒性、腹痛、神经病、胃肠道毒性、代谢毒性和肝毒性增加）
考虑患者条件	考虑接受 IP 顺铂和 IP/IV 紫杉醇方案的患者，在治疗前应具有正常的肾功能，并根据 IP/IV 方案的预期毒性确定医学上适当的体能状态，且既往无证据表明存在可能在化疗期间显著恶化的医学问题（如既存神经病变）
给予足量的 IV 液体	在接受每个周期的 IP 顺铂之前和之后，需要给予足量的 IV 液体以防止肾毒性。每个周期完成后，需要密切监测患者的骨髓抑制、脱水、电解质丢失、终末器官毒性（如肾和肝损害）和其他所有毒性。患者在门诊化疗后通常需要 IV 补液，以预防或帮助治疗脱水
毒性数据、剂量	完整的毒性数据、剂量，了解给药方案和剂量调整

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	次选方案	用于某些情况的方案
高级别浆液性癌	紫杉醇 / 卡铂, 3 周疗, 6 个周期 ^{3, 4}	<ul style="list-style-type: none"> 卡铂 / 多脂质体柔比星, 4 周疗, 6 个周期 多西他赛 / 卡铂, 3 周疗, 6 个周期 	多西他赛 + 奥沙利铂 + 贝伐珠单抗 ⁶ + 贝伐珠单抗维持治疗 (针对 IB/ IC 期), 3 周疗, 6 个周期。之后继续使用贝伐珠单抗, 3 周疗, 直至完成一年治疗
<ul style="list-style-type: none"> 子宫内膜样癌 (G2/G3) 透明细胞癌 癌肉瘤 	紫杉醇 / 卡铂, 3 周疗, 3 ~ 6 个周期 ^{3, 4}	<ul style="list-style-type: none"> 卡铂 / 脂质体多柔比星, 4 周疗, 3 ~ 6 个周期 多西他赛 / 卡铂, 3 周疗, 3 ~ 6 个周期 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 	多西他赛 + 奥沙利铂 + 贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持治疗 (2B 类), 3 周疗, 6 个周期, 后继续使用贝伐珠单抗, 3 周疗, 直至完成一年治疗
黏液性癌 (IC 期)	氟尿嘧啶 (5-FU) / 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, 3 ~ 6 个周期 ^{3, 4}	<ul style="list-style-type: none"> 卡铂 / 脂质体多柔比星, 4 周疗, 3 ~ 6 个周期 多西他赛 / 卡铂, 3 周疗, 3 ~ 6 个周期 	多西他赛 + 奥沙利铂 + 贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持治疗 (2B 类), 3 周疗, 6 个周期, 后继续使用贝伐珠单抗, 3 周疗, 直至完成一年治疗
<ul style="list-style-type: none"> 低级别浆液性癌 (IC 期)^{1, 2} 子宫内膜样癌 (G1、IC 期)¹ 	<ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇 / 卡铂, 3 周疗, 3 ~ 6 个周期^{3, 4} ± 来曲唑或其他激素治疗 (2B 类)⁵ 激素治疗 [芳香化酶抑制剂 (阿那曲唑、来曲唑、依西美坦)] (2B 类) 	<ul style="list-style-type: none"> 卡铂 / 脂质体多柔比星 ± 来曲唑或其他激素治疗 (2B 类)⁵ 多西他赛 / 卡铂, 3 周疗, 3 ~ 6 个周期 ± 来曲唑或其他激素治疗 (2B 类)⁵ 激素治疗 (醋酸亮丙瑞林、他莫昔芬、氟维司群) 	多西他赛 + 奥沙利铂 + 贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持治疗 (2B 类), 3 周疗, 6 个周期, 后继续使用贝伐珠单抗, 3 周疗, 直至完成一年治疗

¹ 全身治疗方案的数据有限。

² 浸润性种植交界性肿瘤可作为低级别浆液性肿瘤进行治疗。

³ 白蛋白紫杉醇可用于对紫杉醇存在过敏反应的患者, 但是不能避免所有的输液反应。

⁴ 70 岁以上或患有合并症的患者可能对推荐的联合化疗方案不耐受。

⁵ 其他激素治疗方案包括: 芳香化酶抑制剂、醋酸亮丙瑞林或他莫昔芬。

⁶ 可用获批的同类药代替贝伐珠单抗。

II~IV期上皮性卵巢癌 / 输卵管癌 / 原发性腹膜癌初始全身治疗方案

II~IV期	首选方案	次选方案	用于某些情况的方案
<ul style="list-style-type: none"> 高级别浆液性癌 子宫内膜样癌 (G2/G3) 透明细胞癌 癌肉瘤 	<ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇 / 卡铂, 3周疗, 6个周期^{1, 2} 紫杉醇 / 卡铂 / 贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持 (ICON-7 或 GOG-218 方案)³ 	<ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇, 周疗 / 卡铂, 周疗^{1, 2, 5} 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¹ 多西他赛 / 卡铂 / 贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持 (GOG-218 方案) 腹腔 / 静脉紫杉醇 / 卡铂 (II~III期满意肿瘤细胞减灭术患者) 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) 	多西他赛 + 奥沙利铂 + 贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持治疗, 3周疗, 6个周期。之后继续使用贝伐珠单抗, 3周疗, 直至完成一年治疗
黏液性癌	<ul style="list-style-type: none"> 5-FU / 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, 6个周期^{1, 2} 紫杉醇 / 卡铂 / 贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持 (ICON-7 或 GOG-218 方案)³ 	<ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇, 周疗 / 卡铂, 周疗^{1, 2} 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 方案) 	
<ul style="list-style-type: none"> 低级别浆液性癌 子宫内膜样癌 (G1) 	<ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇 / 卡铂, 3周疗, 6个周期^{1, 2} ± 来曲唑或其他激素治疗 (2B类)⁴ 紫杉醇 / 卡铂 / 贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持 激素治疗 [芳香化酶抑制剂 (阿那曲唑、来曲唑、依西美坦)] (2B类) 	<ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇, 周疗 / 卡铂, 周疗^{1, 2} 多西他赛 / 卡铂 ± 来曲唑或其他激素治疗 (2B类) 卡铂 / 脂质体多柔比星 ± 来曲唑或其他激素治疗 (2B类)⁴ 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 方案) 激素治疗 (醋酸亮丙瑞林、他莫昔芬、氟维司群) (2B类) 	多西他赛 + 奥沙利铂 + 贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持治疗 (2B类), 3周疗, 6个周期。之后继续使用贝伐珠单抗, 3周疗, 直至完成一年治疗

¹ 白蛋白紫杉醇可用于对紫杉醇存在过敏反应的患者, 但是不能避免所有的输液反应。

² 70岁以上或患有合并症的患者可能对推荐的联合化疗方案不耐受。

³ 可用获批的同类药物代替贝伐珠单抗。

⁴ 其他激素治疗方案包括: 芳香化酶抑制剂、醋酸亮丙瑞林或他莫昔芬。

⁵ 用于一般情况较差的患者。

上皮性卵巢癌 / 输卵管癌 / 原发性腹膜癌的主要全身治疗推荐剂量

<p>紫杉醇 / 卡铂 3 周疗¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> · D1: 紫杉醇 175 mg/m² 静脉滴注, 随后卡铂 (AUC 5~6) 静脉滴注², 每 21 天重复, 3~6 个周期³ <p>静脉 / 腹腔紫杉醇 / 顺铂:</p> <ul style="list-style-type: none"> · D1: 紫杉醇 135 mg/m² 持续静脉滴注⁴ · D2: 顺铂 75~100 mg/m² 腹腔注射 · D8: 紫杉醇 60 mg/m² 腹腔注射, 每 21 天重复, 共 6 个周期 <p>紫杉醇周疗 / 卡铂 3 周疗:</p> <ul style="list-style-type: none"> · D1、D8、D15: 紫杉醇 80 mg/m² 静脉滴注, 随后卡铂 (AUC 5~6) 静脉滴注 · D1: 紫杉醇 80 mg/m² 静脉滴注 · 每 21 天重复, 共 6 个周期 <p>紫杉醇周疗 / 卡铂周疗:</p> <ul style="list-style-type: none"> · D1、D8、D15: 紫杉醇 60 mg/m² 静脉滴注, 随后卡铂 (AUC 2) 静脉滴注, 每周 1 次, 连用 18 周⁵ 	<p>多西他赛 / 奥沙利铂 / 贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持治疗:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 多西他赛 75 mg/m² 静脉滴注, 随后奥沙利铂 85 mg/m² 静脉滴注和贝伐珠单抗 15 mg/kg 静脉滴注, 每 21 天重复, 6 个周期。后继续给予贝伐珠单抗, 每 21 天重复, 至完成一年治疗 <p>多西他赛 / 卡铂:</p> <ul style="list-style-type: none"> · D1: 多西他赛 60~75 mg/m² 静脉滴注, 随后卡铂 (AUC 5~6) 静脉滴注, 每 21 天重复, 3~6 个周期⁵ <p>卡铂 / 脂质体多柔比星³:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 卡铂 (AUC 5) 静脉滴注 + 聚乙二醇化脂质体多柔比星 30 mg/m² 静脉滴注, 每 28 天重复, 3~6 个周期³ <p>紫杉醇 / 卡铂 / 贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持治疗 (ICON-7 方案)⁶:</p> <ul style="list-style-type: none"> · D1: 紫杉醇 175 mg/m² 静脉滴注, 卡铂 (AUC 5~6) 静脉滴注, 贝伐珠单抗 7.5 mg/kg 静脉滴注, 每 21 天重复, 5~6 个周期, 停化疗后继续贝伐珠单抗维持治疗 12 个周期 <p>紫杉醇 / 卡铂 / 贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持治疗 (GOG-218 方案):</p> <ul style="list-style-type: none"> · D1: 紫杉醇 175 mg/m² 静脉滴注, 随后卡铂 (AUC 6) 静脉滴注, 每 21 天重复, 6 个周期, 第 2 个周期的第 1 天开始加用贝伐珠单抗 15 mg/kg 静脉滴注, 每 21 天重复, 至多 22 个周期 <p>多西他赛 / 卡铂 / 贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持治疗 (GOG-218 方案):</p> <ul style="list-style-type: none"> · D1: 多西他赛 75 mg/m² 静脉滴注, 随后卡铂 (AUC 6) 静脉滴注, 每 21 天重复, 6 个周期, 第 2 个周期的第 1 天开始加用贝伐珠单抗 15 mg/kg 静脉滴注, 每 21 天重复, 至多 22 个周期
<p>70 岁以上和 (或) 有其他合并症患者:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 紫杉醇 / 卡铂: 紫杉醇 135 mg/m² 静脉滴注 + 卡铂 (AUC 5) 静脉滴注, 每 21 天重复, 3~6 个周期³ · 紫杉醇周疗 / 卡铂周疗: D1、D8、D15: 紫杉醇 60 mg/m² 静脉滴注 (1 小时以上), 随后卡铂 (AUC 2) 静脉滴注 (30 分钟以上), 每周 1 次, 连用 18 周 	

¹ 白蛋白紫杉醇可用于对紫杉醇存在过敏反应的患者, 但是不能避免所有的输液反应。

² 由于肌酐算法的改变, 可以考虑调整卡铂剂量。

³ I 期: 高级别浆液性类型建议 6 个周期; 其他类型建议 3~6 个周期。II~IV 期建议 6 个周期。

⁴ 已发表的随机试验方案中, 紫杉醇静脉滴注时间大于 24 小时。

⁵ 用于一般情况较差的患者。

⁶ 可用获批的同类药物代替贝伐珠单抗。

新辅助化疗原则

项目	原则
新辅助化疗前决策	综合考虑原发肿瘤的病理类型，以及对初始化疗的潜在反应来评估是否采用新辅助化疗
IDS 前方案选择	任何适用于 II ~ IV 期高级别浆液性癌患者的静脉化疗方案都可以用于新辅助化疗后肿瘤细胞减灭术前的新辅助化疗；IDS 前新辅助化疗最好 3 ~ 4 个周期，不超过 6 个周期
含贝伐珠单抗的方案	IDS 前应慎用含贝伐珠单抗的方案，因为可能影响术后切口的愈合。如果将贝伐珠单抗用作新辅助治疗方案的一部分，则在 IDS 前停用贝伐珠单抗 4 ~ 6 周
IDS 后化疗方案	新辅助治疗和 IDS 后，可以选择适用于高级别浆液性癌的静脉或腹腔化疗方案
腹腔化疗	新辅助治疗和 IDS 后使用 IP 化疗方案的数据有限。以下是 IDS 后额外给予的 IP 方案：紫杉醇 135 mg/m ² 静脉输注 3 小时，D1；卡铂（AUC 6）腹腔注射，D1；紫杉醇 60 mg/m ² 腹腔注射，D8 ¹
建议治疗周期	建议至少化疗 6 个周期，包括 IDS 后至少辅助治疗 3 个周期。耐受治疗的疾病稳定患者可在 6 个周期后继续接受治疗

¹ 引自：PROVENCHER D M, GALLAGHER C J, PARULEKAR W R, 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[J]. Ann Oncol, 2018, 29 (2) : 431-438.

PARP 抑制剂维持治疗原则

类别	情况	获益情况	说明
初始治疗后	新诊断的 II ~ IV 期高级别浆液性癌、G2/G3 级子宫内膜样癌或 <i>BRCAl/2</i> 突变的透明细胞癌和癌肉瘤患者，在手术和以铂类为基础的一线治疗后可达到完全缓解或部分缓解	接受 PARP 抑制剂维持治疗或能获益	II 期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目前有限
复发治疗后	经基于铂类的化疗达到 CR 和 PR 后，以及既往使用 PARP 抑制剂后无进展的复发患者	复发治疗后使用 PARP 抑制剂维持治疗中获益	目前关于之前接受 PARP 抑制剂或贝伐珠单抗复发治疗后患者继续使用维持 PARP 抑制剂的数据仍然有限
使用注意事项	须密切监测血常规和肝肾功能。使用尼拉帕利须监测血压，其他 PARP 抑制剂也推荐进行血压监测。应根据毒性反应及时调整剂量。病理类型为卵巢癌的患者使用 PARP 抑制剂维持治疗相关数据有限。PARP 抑制剂推荐用法见“PARP 抑制剂用于一线、铂敏感复发后维持治疗和后线治疗的用法（本书第 33 页）”		

PARP 抑制剂用于一线、铂敏感复发后维持治疗和后线治疗的用法¹

治疗		奥拉帕利	尼拉帕利	氟唑帕利	帕米帕利
维持治疗	规格	100 mg/片或 150 mg/片	100 mg/胶囊	50 mg/胶囊	
	给药途径	口服	口服	口服	
	用法	300 mg, 2 次/天	300 mg 或 200 mg, 1 次/天 ²	150 mg, 2 次/天	
	用药前评估	肿瘤标志物和影像学评估（有其他远处转移者酌情评价该处转移灶），为后续评价疗效提供基线情况			
	起始时间	化疗结束后患者经过评估达到部分缓解或完全缓解，血常规恢复正常后尽早开始用药，一般在化疗结束后 4 ~ 8 周			
	停药时间	一线维持使用 2 年（奥拉帕利） ³ /3 年（尼拉帕利）；或出现疾病进展，或对药物不耐受，铂敏感复发后维持、PARP 抑制剂再次维持：持续使用至疾病进展或对药物不耐受			
后线治疗	规格	100 mg/片或 150 mg/片	100 mg/胶囊	50 mg/胶囊	20 mg/胶囊
	给药途径	口服	口服	口服	口服
	用法	300 mg, 2 次/天	300 mg 或 200 mg, 1 次/天 ²	150 mg, 2 次/天	60 mg, 2 次/天
	用药前评估	肿瘤标志物和影像学评估（有其他远处转移者酌情评价该处转移灶），为后续评价疗效提供基线情况			
	起始时间	临床评估肿瘤复发，无用药禁忌证即可开始使用			
	停药时间	持续使用至疾病进展，或对药物不耐受			

¹引自：《卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南（2022 版）》。

²基线体重 ≥ 77 kg 且血小板计数 $\geq 150 \times 10^9/L$ 者起始剂量为 300 mg, 1 次/天，其余患者起始剂量为 200 mg, 1 次/天。

³2 年治疗后，完全缓解（影像学无肿瘤证据）的患者应停止治疗，影像学显示有肿瘤且临床医师认为患者能从持续治疗中进一步获益的情况下可以继续治疗超过 2 年。

复发治疗原则

项目	原则
分子检测	若之前并未进行肿瘤分子检测，推荐检测
方案确定	须与患者及护理人员讨论所选择的具体化疗方案、可能的毒性反应和潜在益处 对患者宣教，包括并发症的预防措施，以降低并发症严重程度和持续时间
药物选择	在对复发患者进行化疗前，临床医师应熟知每种化疗药物的代谢方式（如肝脏或肾脏代谢），明确患者适合使用的药物类型。临床医师须熟知药物不良反应的处理及适当药物减量
药物毒性	既往使用过铂类药物者再次联用铂类等骨髓毒性药物，骨髓抑制在复发患者中的发生率更显著
过敏风险	反复使用卡铂和（或）顺铂的患者发生致命性过敏反应的风险增加。因此，须告知患者发生过敏反应的风险、相关症状和体征，一旦发生，应由经验丰富的医师在有合适医疗设备的医院进行救治
临床试验	告知患者目前可参加临床试验，包括各种治疗方法的风险和益处，能否参加取决于患者先前接受的化疗情况、患者当前的一般状况、重要脏器的功能状态和既往治疗的毒性反应，如若合适，姑息治疗可能是另一种治疗方案

铂敏感复发上皮性卵巢癌 / 输卵管癌 / 原发性腹膜癌的全身治疗¹

首选方案	次选方案
<p>化疗药物</p> <p>卡铂 / 吉西他滨 ± 贝伐珠单抗^{2, 3}、卡铂 / 脂质体多柔比星 ± 贝伐珠单抗²、卡铂 / 紫杉醇 ± 贝伐珠单抗^{2, 3}、顺铂 / 吉西他滨</p> <p>靶向治疗 (单药)</p> <p>贝伐珠单抗</p>	<p>化疗药物</p> <p>卡铂、卡铂 / 多西他赛、卡铂 / 紫杉醇 (周疗)、卡培他滨、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、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)</p> <p>黏液癌</p> <p>5-FU / 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)</p> <p>靶向治疗</p> <p>尼拉帕利 / 贝伐珠单抗 (2B 类)、尼拉帕利 (3 类)⁴、奥拉帕利 (3 类)⁵、培唑帕尼 (2B 类)、氟唑帕利 (2B 类)⁵、帕米帕利 (2B 类)⁵、恩曲替尼或拉罗替尼 (<i>NTRK</i> 基因融合阳性肿瘤)、达拉菲尼⁶+ 曲美替尼⁷ (<i>BRAF V600E</i> 基因阳性肿瘤)、塞普替尼 (<i>RET</i> 基因融合阳性肿瘤)⁸、曲美替尼 (低级别浆液性癌)</p> <p>激素疗法</p> <p>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、氟维司群 (低级别浆液性癌)⁹</p>

¹ 表格中许多单药方案在接受现代化疗方案治疗的患者中尚未进行实验。

² 胃肠道穿孔风险增加的患者禁用。

³ 若化疗后应答, 贝伐珠单抗可以继续作为维持治疗, 直到疾病进展或出现不可接受的毒性反应。在开始使用 PARP 抑制剂维持治疗之前, 停止贝伐珠单抗。

⁴ 可用于经三线及以上化疗 HRD 阳性的铂敏感复发性卵巢癌患者。

⁵ 可用于经二线及以上化疗 *BRCA* 突变的铂敏感复发性卵巢癌患者。

⁶ 达拉菲尼是一种特异性 *BRAF* 抑制剂。

⁷ 曲美替尼是一种口服的丝裂酶原活化细胞外信号调节激酶 (MEK) 1/2 可逆性抑制剂。

⁸ 塞普替尼是一种高效的靶向 *RET* 原癌基因的选择性广谱抗癌药。

⁹ 氟维司群是一种雌激素受体拮抗剂 (雌激素受体下调剂类抗肿瘤治疗药物)。

铂耐药复发上皮性卵巢癌 / 输卵管癌 / 原发性腹膜癌的全身治疗方案

首选方案	次选方案
<p>化疗药物</p> <p>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（周疗）/ 贝伐珠单抗、托泊替康、托泊替康 / 贝伐珠单抗</p> <p>靶向治疗（单药）</p> <p>贝伐珠单抗 索米妥昔单抗（≥ 75% 肿瘤细胞 FR 阳性，1 类）</p>	<p>化疗药物</p> <p>卡培他滨、卡铂¹、卡铂 / 多西他赛¹、卡铂 / 紫杉醇（周疗）¹、卡铂 / 吉西他滨 ± 贝伐珠单抗¹、卡铂 / 脂质体多柔比星 ± 贝伐珠单抗¹、卡铂 / 紫杉醇 ± 贝伐珠单抗¹、环磷酰胺、多柔比星、吉西他滨 / 贝伐珠单抗、顺铂 / 吉西他滨¹、异环磷酰胺、伊立替康、伊沙匹隆 / 贝伐珠单抗（2B 类）²、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（年龄 > 70 岁）¹、卡铂 / 白蛋白紫杉醇（紫杉烷过敏）¹</p> <p>靶向治疗</p> <p>尼拉帕利（3 类）³、奥拉帕利（3 类）³、培唑帕尼（2B 类）、帕米帕利（2B 类）⁴、恩曲替尼或拉罗替尼（<i>NTRK</i> 基因融合阳性肿瘤）、达拉菲尼 + 曲美替尼（<i>BRAF V600E</i> 基因阳性肿瘤）、塞普替尼（<i>RET</i> 基因融合阳性肿瘤）、曲美替尼（低级别浆液性癌）、尼拉帕利 + 安罗替尼（2B 类）、索米妥昔单抗（FR-α 阳性）+ 贝伐珠单抗、德曲妥珠单抗（HER-2 阳性者，即 IHC 2+ 或 IHC 3+）、安罗替尼 + 贝莫苏拜单抗（3 类）</p> <p>激素疗法</p> <p>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、氟维司群（低级别浆液性癌）</p> <p>免疫疗法</p> <p>帕博利珠单抗（TMB-H 和 dMMR/MSI-H） 帕博利珠单抗治疗（既往治疗失败的卵巢透明细胞癌，3 类）⁵</p>

¹ 不推荐用于铂难治患者。

² 可用于既往接受紫杉烷治疗的患者。

³ 可用于经三线及以上化疗的 *BRCA* 突变患者。

⁴ 可用于二线及以上 *gBRCA* 突变患者。

⁵ 中华医学会妇科肿瘤学分会《妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南（2023 版）》。

四、药物反应处理原则

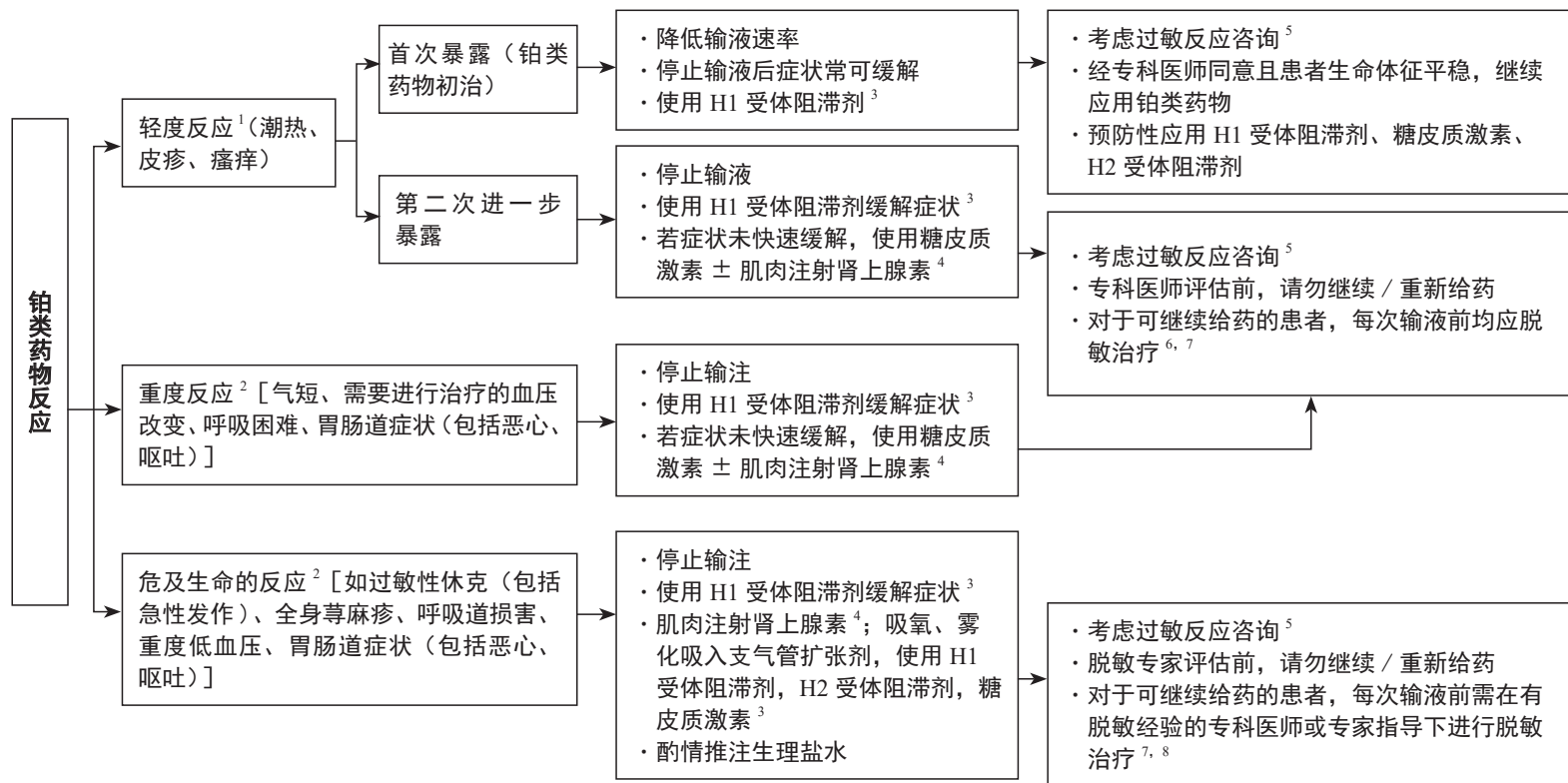
药物不良反应	类型和严重程度	相关药物	准备措施
输液反应	轻度症状（如潮热、皮疹）	卡铂、顺铂、多西他赛、脂质体多柔比星、奥沙利铂、紫杉醇	告知患者药物反应的可能性和症状，为可能发生的药物反应做好准备，准备适当的医疗设备
过敏反应	更严重的症状（如呼吸急促、全身荨麻疹/瘙痒、血压变化）	铂和紫杉烷类药物	告知患者药物反应的可能性和症状，为可能发生的药物反应做好准备，遵循急性心搏骤停、标准复苏程序，必要时使用肾上腺素进行治疗
极重度过敏反应	危及生命	铂和紫杉烷类药物	在过敏症专科医师或具有脱敏经验的专科医师的指导下，可慎重再次使用相关药物
药物不良反应时间	输注期间或输注完成后（甚至可能在几天后发生）		告知患者药物反应的可能性和症状，为可能发生的药物反应做好准备
引起不良反应的常见药物	卡铂、顺铂、多西他赛、脂质体多柔比星、奥沙利铂、紫杉醇		
应对措施	告知患者报告药物反应的任何体征和症状，临床医师和护理人员应做好每次给患者输注药物时发生药物反应的准备		
脱敏治疗	引导患者免疫系统逐渐适应，从而降低未来对该药物产生严重过敏反应的风险。此方法适用于对特定药物有必需且无可替代的情况，通过控制环境和严格监控实施，确保患者安全		

输液反应

项目	具体内容
症状	潮热、皮疹、发热、胸闷、轻度血压变化、背痛、寒战
处置方法	降低输液速率，停止输注后迅速消退
特殊药物反应	对卡铂、顺铂或奥沙利铂有轻度反应的患者，即使铂类药物缓慢输注，也可能发生更严重的反应，需咨询专科医师
紫杉醇输液反应	较常见（27% 的患者）
脂质体多柔比星反应	轻度
既往紫杉烷输液反应后再次接受紫杉烷治疗	<ul style="list-style-type: none">· 若发生轻度输液反应，患者充分知情同意后且配备急救措施的前提下可考虑再次应用紫杉醇· 通常紫杉烷输注可以以更慢的速度重启，根据主治医师的判断，速度可根据耐受情况缓慢增加。注意，这种缓慢输注与脱敏不同

过敏反应

项目	具体内容
症状	皮疹、水肿、呼吸急促（支气管痉挛）、晕厥或先兆晕厥、胸痛、心动过速、荨麻疹/瘙痒、血压变化、恶心、呕吐、寒战、肠道功能变化和偶发的濒死感
持续时间	停止输注和（或）治疗干预后，症状可能持续存在
铂类药物	卡铂（16%的患者）、顺铂、奥沙利铂等过敏反应较常见
过敏反应高危因素	<ul style="list-style-type: none"> · 间隔一段时间后再次用药及多次用药 · 静脉给药，而不是口服或腹腔注射给药 · 对其他药物过敏者 · 既往发生过敏反应的患者
既往过敏反应患者的处置	<ul style="list-style-type: none"> · 对于发生铂类药物反应（如卡铂超敏反应）的患者，考虑咨询过敏症专科医师并进行皮肤试验 · 发生轻度反应的患者，即使缓慢输注铂类药物，也可能发生更严重的反应 · 对于更严重或危及生命的反应，如涉及血压变化、呼吸困难、心动过速、广泛荨麻疹、过敏反应或缺氧，除非在有脱敏经验的专家指导下，否则不应再次使用相关药物 · 如果适合再次给药，即使症状已消退，患者在恢复化疗前也应进行脱敏治疗。如果患者既往发生过药物反应，则每次输注必须脱敏



¹ 大多数轻度反应是输液反应，常见于紫杉类药物（如多西他赛、紫杉醇），但使用铂类药物（如卡铂、顺铂）也会发生。

² 大多数重度反应是过敏反应，常见于铂类药物。

³ H1 受体阻滞剂（如苯海拉明或羟嗪）；H2 受体阻滞剂（如西咪替丁、法莫替丁）；糖皮质激素（如甲泼尼龙、氢化可的松、地塞米松）。

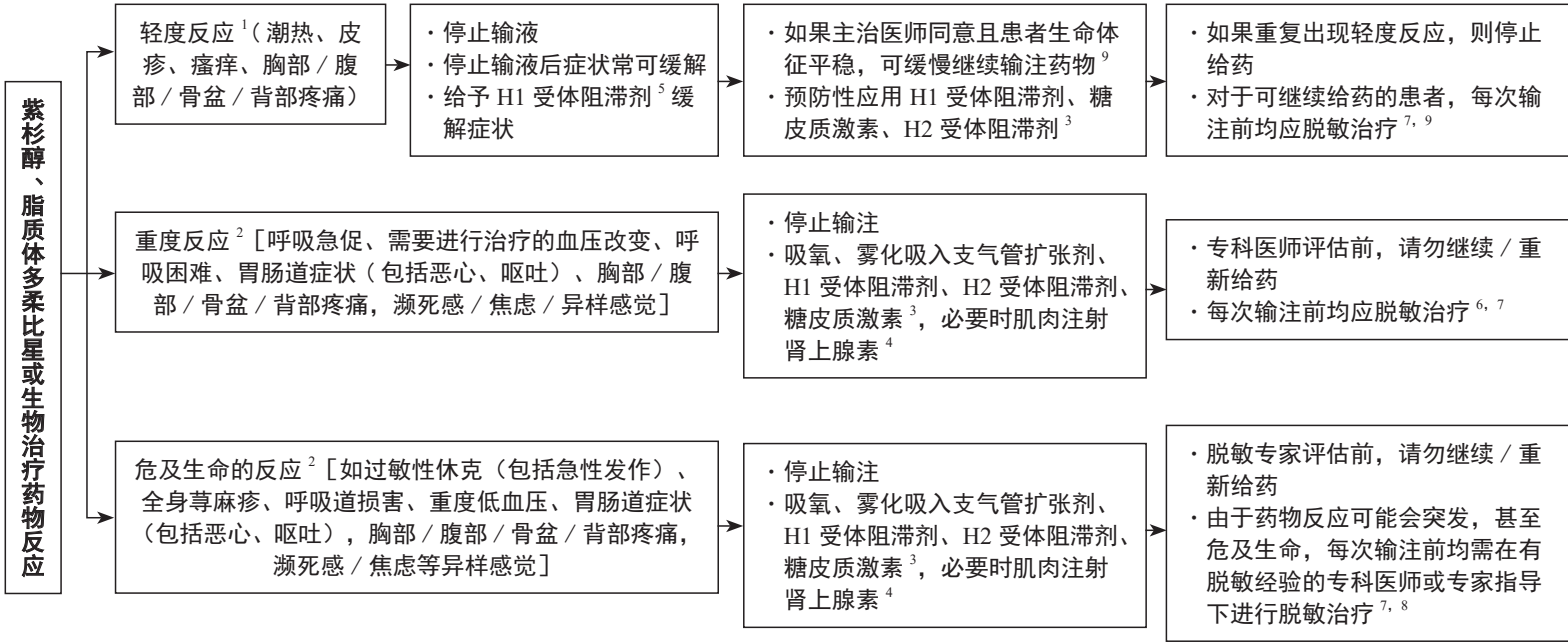
⁴ 如出现急性呼吸心跳骤停，应遵循标准的心肺复苏流程。

⁵ 二次用药时，轻度反应可进展为重度反应，过敏反应专科医师可提供皮肤试验，并评估致敏性及发生重度反应的风险。

⁶ 对发生重度反应的患者继续用药，首选转诊至具有脱敏专业经验的学术中心。

⁷ 引自：CASTELLS M C, TENNANT N M, SLOANE D E, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122 (3) : 574-580.

⁸ 如果患者应用紫杉类和铂类药物时均出现危及生命的药物反应，但这些药物仍被考虑作为一线治疗方案，所有这些患者均应进行评估并转诊至学术中心。



¹ 大多数轻度反应是输液反应，常见于紫杉类药物（如多西他赛、紫杉醇），但使用铂类药物（如卡铂、顺铂）也会发生。

² 大多数重度反应是过敏反应，常见于铂类药物。

³ H1 受体阻滞剂（如苯海拉明或羟嗪）；H2 受体阻滞剂（如西咪替丁、法莫替丁）；糖皮质激素（如甲泼尼龙、氢化可的松、地塞米松）。

⁴ 如出现急性呼吸心跳骤停，应遵循标准的心肺复苏流程。

⁵ 二次用药时，轻度反应可进展为重度反应。过敏反应专科医师可提供皮肤试验，并评估致敏性及发生重度反应的风险。

⁶ 对发生重度反应的患者继续用药，首选转诊至具有脱敏专业经验的学术中心。

⁷ 引自：CASTELLS M C, TENNANT N M, SLOANE D E, et al.

Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122 (3) : 574-580.

⁸ 如果患者应用紫杉类和铂类药物时均出现危及生命的药物反应，但这些药物仍被考虑作为一线治疗方案，所有这些患者均应进行评估并转诊至具有脱敏专业的学术中心。

⁹ 由于医学因素（如超敏反应），考虑更换药物为紫杉醇（白蛋白结合型）或多西他赛，但是没有证据表明更换为另一种紫杉类药物的安全性，因为同一类药物之间也会发生交叉反应，甚至危及生命，且紫杉醇引起的不良反应也可能是由稀释剂引起的。

五、WHO 组织学分类

WHO 卵巢肿瘤组织学分类 (2020 年)^{1, 2}

组织学分类	形态学编码	组织学分类	形态学编码
上皮 - 间叶肿瘤			
浆液性肿瘤		交界性子宫内膜样肿瘤	8380/1
浆液性囊腺瘤	8441/0	子宫内膜样癌	8380/3
浆液性表面乳头状瘤	8461/0	透明细胞肿瘤	
浆液性腺纤维瘤	9014/0	透明细胞囊腺瘤	8443/0
浆液性囊腺纤维瘤	9014/0	透明细胞囊腺纤维瘤	8313/0
浆液性交界性肿瘤	8442/1	透明细胞交界性肿瘤	8313/1
浆液性交界性肿瘤 - 微乳头亚型	8460/2	透明细胞癌	8310/3
低级别非浸润性浆液性癌	8460/2	浆黏液性肿瘤	
低级别浆液性癌	8460/3	浆黏液性囊腺瘤	8474/0
高级别浆液性癌	8461/3	浆黏液性腺纤维瘤	9014/0
黏液性肿瘤		浆黏液性交界性肿瘤	8474/1
黏液性囊腺瘤	8470/0	勃勒纳瘤	
黏液性腺纤维瘤	9015/0	勃勒纳瘤	9000/0
黏液性交界性肿瘤	8472/1	交界性勃勒纳瘤	9000/1
黏液性癌	8480/3	恶性勃勒纳瘤	9000/3
子宫内膜样肿瘤		其他类型癌	
子宫内膜样囊腺瘤	8380/0	中肾管样腺癌	9111/3
子宫内膜样腺纤维瘤	8381/0	未分化癌	8020/3
		去分化癌	8020/3

续表

组织学分类	形态学编码
癌肉瘤	8980/3
混合细胞腺癌	8323/3
间叶性肿瘤	
低级别子宫内膜样间质肉瘤	8931/3
高级别子宫内膜样间质肉瘤	8930/3
平滑肌瘤	8890/0
平滑肌肉瘤	8890/3
恶性潜能未定的平滑肌肿瘤	8897/1
黏液瘤	8840/0
混合性上皮性和间叶性肿瘤	
腺肉瘤	8933/3
性索间质肿瘤	
单纯间质肿瘤	
纤维瘤	8810/0
富于细胞性纤维瘤	8810/1
卵泡膜细胞瘤	8600/0
黄素化卵泡膜细胞瘤	8601/0
硬化性间质瘤	8602/0
微囊性间质瘤	8590/0
印戒细胞样间质瘤	8590/0
卵巢间质细胞瘤	8650/0

组织学分类	形态学编码
恶性类固醇细胞瘤	8670/3
纤维肉瘤	8810/3
单纯性索肿瘤	
成人型颗粒细胞瘤	8620/3
幼年型颗粒细胞瘤	8622/1
支持细胞瘤	8640/1
环管状性索瘤	8623/1
混合性性索间质肿瘤	
支持 - 间质细胞瘤	8631/1
高分化支持 - 间质细胞瘤	8631/0
中分化支持 - 间质细胞瘤	8631/1
低分化支持 - 间质细胞瘤	8631/3
网状型支持 - 间质细胞瘤	8633/1
性索肿瘤	8590/1
两性母细胞瘤	8632/1
生殖细胞肿瘤	
成熟性畸胎瘤	9080/0
未成熟性畸胎瘤	9080/3
无性细胞瘤	9060/3
卵黄囊瘤	9071/3
胚胎性癌	9070/3

续表

组织学分类	形态学编码	组织学分类	形态学编码
类固醇细胞瘤	8670/0	绒癌	9100/3
混合性生殖细胞瘤	9085/3	Wolffian 肿瘤	9110/1
单胚层畸胎瘤和起源于皮样囊肿的体细胞型肿瘤		卵巢实性假乳头状肿瘤	8452/1
卵巢甲状腺肿	9090/0	小细胞癌，高钙型	8044/3
恶性卵巢甲状腺肿	9090/3	小细胞癌，大细胞变异型	
甲状腺类癌	9091/1	Wilms 肿瘤	8960/3
囊性畸胎瘤	9080/0	瘤样病变	
畸胎瘤恶性转化	9084/3	滤泡囊肿	
生殖细胞 - 性索间质肿瘤		黄体囊肿	
性腺母细胞瘤	9073/1	较大孤立性黄素化滤泡囊肿	
分割型性腺母细胞瘤		高反应性黄素化	
未分化性腺组织		妊娠黄体瘤	8610/0
混合性生殖细胞 - 性索间质肿瘤	8594/1	间质增生和卵泡膜细胞增殖症	
杂类肿瘤		纤维瘤病和巨块性水肿	
卵巢网腺瘤	9110/0	间质细胞增生	
卵巢网腺癌	9110/3	卵巢转移性肿瘤	

¹ 形态学编码采用国际肿瘤疾病分类（International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O-3.2）。编号“/0”指良性肿瘤；“/1”指非特异、交界性或不明确；“/2”指原位癌及Ⅲ级上皮内瘤变；“/3”指原发恶性肿瘤；“/6”指转移恶性肿瘤。上述编码于2020年被IARC/WHO委员会批准用于ICD-O。

² 该分类为之前WHO卵巢肿瘤分类的改良版，相关的改变表明对疾病的进一步认识。

六、手术 – 病理分期

卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌的手术 – 病理分期 (FIGO 2013)

分期	肿瘤范围
I 期	肿瘤局限于卵巢或输卵管
I A	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; 腹水或腹腔冲洗液未找到癌细胞
I B	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; 腹水或腹腔冲洗液未找到癌细胞
I C	肿瘤局限于一侧或双侧卵巢或输卵管, 并伴有以下任何一项
I C1	手术导致肿瘤破裂
I C2	手术前肿瘤包膜已破裂或卵巢、输卵管表面有肿瘤
I C3	腹水或腹腔冲洗液发现癌细胞
II 期	肿瘤累及一侧或双侧卵巢或输卵管并有盆腔内扩散 (骨盆入口平面以下) 或原发性腹膜癌
II A	肿瘤蔓延或种植到子宫和 (或) 输卵管和 (或) 卵巢
II B	肿瘤蔓延至其他盆腔内组织
III 期	肿瘤累及一侧或双侧卵巢、输卵管或原发性腹膜癌, 伴有细胞学或组织学证实的盆腔外腹膜转移和 (或) 证实存在腹膜后淋巴结转移
III A1	仅有腹膜后淋巴结阳性 (细胞学或组织学证实)
III A1 (i)	淋巴结转移最大直径 ≤ 10 mm
III A1 (ii)	淋巴结转移最大直径 > 10 mm
III A2	显微镜下盆腔外 (骨盆入口平面上) 腹膜受累, 伴或不伴腹膜后淋巴结转移
III B	肉眼盆腔外腹膜转移, 病灶最大直径 ≤ 2 cm, 伴或不伴腹膜后淋巴结转移
III C	肉眼盆腔外腹膜转移, 病灶最大直径 > 2 cm, 伴或不伴腹膜后淋巴结转移 (包括肿瘤蔓延至肝包膜和脾, 但未转移到脏器实质)
IV 期	超出腹腔外的远处转移
IV A	胸腔积液中发现癌细胞
IV B	器官实质转移和腹腔外器官转移 (包括肝或脾实质转移、肠壁的透壁侵犯和腹腔外脏器转移, 后者包含腹股沟淋巴结和腹腔外淋巴结转移及脐部种植结节)

七、推荐等级

中华医学会妇科肿瘤学分会推荐等级及其意义

推荐级别	代表意义
1 类	基于高级别临床研究证据，专家意见高度一致
2A 类	基于低级别临床研究证据，专家意见高度一致；或基于高级别临床研究证据，专家意见基本一致
2B 类	基于低级别临床研究证据，专家意见基本一致；或基于高级别临床研究证据，专家意见存在争议
3 类	无论基于何种级别临床研究证据，专家意见明显分歧

注：如无特殊说明，均为 2A 类推荐。

讨论

一、概述

卵巢肿瘤是妇科常见肿瘤，分为良性、恶性和交界性肿瘤。卵巢恶性肿瘤，俗称卵巢癌，虽然发病率居妇科肿瘤第三位，但病死率却为妇科肿瘤之首。由于卵巢癌患者发病早期无特异症状，临床上缺乏实用的早期诊断手段，就诊时 70% 以上患者已届卵巢癌晚期。我国在 2000—2013 年，卵巢癌年龄标化发病率呈上升趋势，平均每年上升 1.4%，且有地区差异，中部地区发病率较高，其次是西部和东部地区^[1]。近年来，随着卵巢癌治疗模式的变革，卵巢癌死亡率出现下降趋势，且卵巢癌患者的生活质量得到了改善。输卵管癌和原发性腹膜癌较为少见，目前认为，大部分卵巢浆液性癌和原发性腹膜癌来源于输卵管黏膜上皮内癌。此三类恶性肿瘤发病机制、生物学行为类似，诊疗原则基本相同。

1973 年，世界卫生组织（World Health Organization, WHO）公布了卵巢肿瘤组织学分类，后经多次修订，2020 年进行了第 5 次修订。从组织学类型上看，卵巢肿瘤不仅包含

常规分类中的上皮性肿瘤、生殖细胞肿瘤、性索间质肿瘤和转移性肿瘤，还包括罕见的间叶性肿瘤、腺肉瘤、杂类肿瘤和常见的瘤样病变；从疾病的性质上分类，包括良性、恶性和交界性肿瘤。在上皮性卵巢癌中，该分类建议按照上皮亚型分类，主要包括浆液性癌、黏液性癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌、癌肉瘤。本指南将主要针对上皮性卵巢癌的常见类型进行数据分析、归纳总结和提出推荐，对于少见类型的肿瘤单独标识，并以独立章节的形式在“少见病理类型（本书第 96 页）”中进行分析。

二、危险因素及筛查

（一）卵巢癌的发病危险因素

1. 遗传因素

遗传因素是与卵巢癌发生最为密切的高危因素。早在 1992 年，美国国立卫生研究院（National Institutes of Health，

NIH) 的数据提示, 普通人群女性一生中罹患卵巢癌的风险为 1.6%, 而其一级亲属中 1 人曾患卵巢癌, 其罹患卵巢癌风险增加为 5%, 如一级亲属中 2 ~ 3 人曾患卵巢癌, 其风险增加为 7%^[2]。

遗传性乳腺癌 - 卵巢癌 (hereditary breast-ovarian cancer, HBOC) 综合征或者是受林奇综合征 [遗传性非息肉病性结直肠癌 (hereditary non polyposis colorectal cancer, HNPCC)] 影响的家族已被证实与卵巢癌, 尤其是早发性卵巢癌的风险增加相关。部位特异性卵巢癌综合征 (site-specific ovarian cancer syndrome) 最初被认为是第三种遗传性卵巢癌综合征, 现被归为 HBOC, 家族成员仅发生卵巢癌而无乳腺癌高发风险。除了 *BRC1/2* 突变和与林奇综合征相关的基因 (如 *MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2*) 外, 其他多种基因 (如 *ATM*、*BRIP1*、*NBN*、*PALB2*、*STK11*、*RAD51C* 和 *RAD51D*) 的胚系突变也与卵巢癌发病风险增加有关。除基因突变外, 还有一些学者提出, 甲基化异常在卵巢癌发病中也起着一定的促进作用, 组蛋白赖氨酸甲基转移酶 (*EZH2*) 与组蛋白去甲基化酶 (*LSD1*) 在卵巢癌的患者中均为高表达^[3-4], 其相关抑制剂的研发也已处于临床试验阶段。

2. 生育和内分泌因素

生育因素是国内外学者公认的卵巢癌高危因素。“持续性排卵理论”认为, 未产妇、初潮过早、绝经延迟的女性在

其一生中由于排卵次数过多, 卵巢癌风险增加; 相反, 妊娠与哺乳期卵巢长期无排卵, 为卵巢癌的保护性因素。另外, 有研究发现, 流产或早产亦可轻微降低卵巢癌发病风险; 妊娠对交界性肿瘤有一定的保护作用, 但其保护作用较上皮性肿瘤弱^[5]。

有些研究认为激素内分泌治疗将增加卵巢癌发病风险。WHI 研究中, 接受雌孕激素序贯激素替代治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 的女性与安慰剂组比较卵巢癌风险比为 1.58^[6]; 绝经后女性使用单纯雌激素替代治疗 (estrogen replacement therapy, ERT), 卵巢癌风险显著增高, 并且风险比值与 ERT 持续时间有关^[7]。此外, 有研究发现行子宫切除后的女性接受 ERT 卵巢癌风险并未增加^[8], 推测其机制可能与子宫切除减少了 HRT 后撤退性出血所致经血逆流带来的盆腔炎症风险有关。然而, 通过对大量文献进行 Meta 分析表明, 应用复方短效口服避孕药可以降低一半的卵巢癌发病风险^[9]。

3. 生活方式及环境因素

高热量饮食和肥胖被认为是卵巢癌高危因素, 相反, 多进食蔬菜以及水果等素食人群的卵巢癌风险降低^[10]。有研究认为咖啡与糖可增加卵巢癌风险, 而饮茶对卵巢癌具有保护作用, 且随着饮茶时间的延长, 其保护作用越强。其他饮食因素如纤维素、胡萝卜素以及维生素等均被认为可在一定程度上降低卵巢癌风险, 但目前尚无定论。吸烟会增加患黏液

癌的风险，但会降低患透明细胞癌的风险^[11]。尽管有研究报告大量饮酒可增加黏液性卵巢癌的风险，但大多数学者认为并无相关性。

环境因素如滑石粉、皮毛、尘埃、美发剂、辐射等均已调查研究，部分数据显示其与卵巢癌的发病增加相关，然而目前并无定论，亦无权威的相关发病机制研究支持。

4. 盆腔炎症性疾病

盆腔炎可增加卵巢癌的风险，这可能与阴道微生物的上行性感染经输卵管到达卵巢，或由肠道微生物直接导致病变相关，也可能与经血逆流、排卵等导致的盆腔无菌性炎症相关。子宫内膜异位症是良性妇科疾病，其病灶的周期性改变可诱导局部炎症反应分泌细胞因子等介质，有学者据此认为其为卵巢癌潜在危险因素。与其他卵巢癌风险因素不同，子宫内膜异位症主要与子宫内膜样癌和透明细胞癌有关^[12]。

（二）卵巢癌的筛查

美国预防服务工作组在2018年2月 *JAMA* 杂志上发表声明称，目前研究证据分析显示，筛查不仅不能降低卵巢癌死亡率，筛查中的假阳性结果反而会给女性筛查者带来中度至重度不良影响^[13]。综合大部分文献来看，卵巢癌的普筛弊大于利。总体而言，筛查并没有改善卵巢癌相关的死亡率^[14]，因此目前任何专业团体都不建议对无症状且遗传风险不明的

女性进行卵巢癌筛查。

对于有高危因素（如 *BRCA* 突变、乳腺癌个人史或家族史、卵巢癌家族史）的女性，降低风险的输卵管卵巢切除术通常比筛查更实用，因为它降低了乳腺癌、卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的可能性^[15]。对于那些选择推迟或拒绝手术的年轻女性，医师常常选择使用血清学监测和影像学检查相辅助的办法，并建立了各种预测模型，然而大量临床研究提示，这些方法的阳性预测价值低，并不能改善卵巢癌相关死亡率。

1. 病史

加强病史询问中对患者家族史和个人史的收集与分析，将有助于明确患者是否属于卵巢癌的高危人群。高危人群主要包括卵巢癌、乳腺癌或其他相关癌症个人史或家族史，符合某些遗传性肿瘤综合征诊断标准 [如遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征、遗传性非息肉病性结直肠癌综合征（或称林奇综合征等），或携带有卵巢癌发病相关遗传性肿瘤基因突变（如 *BRCA1/2*、*PALB2*、*RAD51C*、*MLH1* 和 *MSH2* 等）] 的女性。高危女性首先应建议其接受基因检测，以便准确评估其肿瘤发病风险。如仅有乳腺癌家族史而遗传风险检测阴性的女性，其发病风险通常被认为略高于一般女性人群，其临床处理与非高危人群一致，无须接受特殊的检测或干预措施。而明确携带有卵巢癌发病相关遗传基因突变的女性，以 *BRCA1* 突变者为例，其终身发病风险可高达 40% ~ 60%。

2. 症状及体征

卵巢癌由于解剖部位隐匿，症状不典型，很难早期发现。早期卵巢癌常在体检时发现，无特异性症状；晚期卵巢癌的患者可出现以下症状：腹胀、盆腔或腹部疼痛、消瘦、纳差或很快达到饱腹感，少数患者可合并泌尿系统症状（尿急、尿频等）。对于出现以上症状的女性患者需追问消化系统疾病及泌尿系统疾病史，同时需重视患者罹患卵巢癌的可能。需要提醒注意的是，个别患者首先出现神经系统副肿瘤综合征，尤其是副肿瘤性小脑变性相关症状，在患者同时发现附件包块时，需行抗 Y_o 抗体及抗 NMDAR 抗体检测，以排查患者原发疾病为卵巢未成熟畸胎瘤可能^[16]。

部分卵巢癌患者是因为自行扪及腹部包块而就诊，然而晚期患者常常由于大量腹水，腹部包块并不易触及。妇科检查时在阴道后穹隆可触及盆腔内质硬结节，盆腔肿块可为一侧，更常见为双侧，多为实性或半实性，表面凹凸不平，不活动，常伴有腹水。有时在腹股沟、腋下或锁骨上可触及肿大淋巴结。

3. 肿瘤标志物筛查

CA12-5 是监测卵巢癌最重要的生物标志物之一，但其在敏感度和特异度两方面都无法满足早期诊断的要求，因而在卵巢癌早期筛查中仍具有一定的局限性。在月经、妊娠早期或伴有子宫腺肌症、子宫内膜异位症等情况下，血清 CA12-5 水平也可能升高，因此其特异度欠佳。研究显示血清 CA12-5

预测卵巢癌的灵敏度约为 81.4%，特异度约为 56.8%^[17]；另外，约 50% 的早期患者血清 CA12-5 水平在正常范围内，灵敏度也有待进一步提高^[18]。一项英联邦卵巢癌筛查协作试验（UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening, UKCTOCS）的研究结果显示，动态监测 CA12-5 值明显优于单纯的截断值方法，基于动态监测血清 CA12-5 水平建立的卵巢癌风险算法模型提示监测血清 CA12-5 的动态变化是卵巢癌筛查更好的检测方法^[19]。

不同于 CA12-5 的高假阳性率，HE4 因不受怀孕或月经周期影响，在合并子宫内膜异位症或其他良性卵巢肿瘤患者血液中也并不会升高，是绝经前女性较理想的生物标志物，HE4 预测卵巢癌的灵敏度和特异度分别约为 79.4% 和 84.1%，其特异度显著高于 CA12-5^[17]。然而 HE4 也具有一定的局限性，其在卵巢癌不同组织亚型中的表达差异显著，在子宫内膜样腺癌中表达率为 100%，而在黏液性腺癌中却不表达，且其在子宫内膜癌中也有阳性表达。因此，单独检测传统标志物 CA12-5 和 HE4 都有一定局限性，联合多种标志物检测或开发新的标志物有望提高诊断效能。

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心（Center for Medical Device Evaluation, CMDE）已批准首款基于外泌体技术的卵巢癌体外诊断产品，通过体外测定人血清外泌体中的 CA12-5、HE4 和 C5a 浓度，并经给定的计算公式计算出卵巢

癌评分 (ovarian cancer score, OCS), 能够有效提升卵巢癌诊断的准确性。该试剂盒的多中心临床注册研究纳入 1448 例女性受试者。研究表明, OCS 诊断上皮性卵巢癌的总体敏感度为 95.5%, 总体特异度为 85.5%, 在上皮性卵巢癌和附件良性包块的鉴别诊断中特异度达到 90.2%。对于 I 期上皮性卵巢癌患者, 检测敏感度达到 89.7%, 显著高于 CA12-5。特别是在 CA12-5 阴性附件包块中, OCS 特异度为 98.4%, 敏感度为 72.7%。在卵巢高级别浆液性癌中, OCS 诊断敏感度达到 98.5%, 其中诊断 I 期高级别浆液性癌的敏感度达到 100%^[20]。

4. 超声筛查

经阴道超声检查 (transvaginal ultrasound, TVUS) 具有无创、重复性好和操作简便等特点, 和经腹超声相比, 可有效排除盆腔脏器的干扰, 提高对卵巢及其周围器官组织的显示程度, 有效提高卵巢癌早期筛查率。另外, TVUS 可有效显示出卵巢癌的大小、肿块形态、内部回声强弱等情况, 多普勒超声检

查还能动态反映病灶组织内部及周围的血供, 在卵巢癌高危人群筛查中具有一定的应用价值。然而 TVUS 的敏感度在一定程度上依赖于设备及检查者的判读, 据统计, 有卵巢癌家族史的女性 TVUS 检出卵巢癌的敏感度为 80% ~ 100%^[21], 其特异度为 94% ~ 99%^[22-23]。

5. 联合筛查及算法

目前几项大型临床研究均未发现 CA12-5 和 TVUS 的联合筛查模式能降低卵巢癌患者的死亡率 (表 1)。研究者采用了同步检测 (PLOS 研究和 UK FOCSS 研究) 或续贯检测 (UKCTOCS 试验) CA12-5 和 TVUS 的方法, 后者指仅对 CA12-5 异常的患者进行 TVUS, 两项筛查方案中 CA12-5 和 TVUS 的频率均为每年 1 次^[24-25]。这表明尽管联合筛查可能会增加卵巢癌早期诊断的可能性, 但相较于未筛查的人群, 并未降低癌症相关死亡率。

表 1 卵巢癌早期筛查前瞻性临床试验典型范例

研究	人群特征	队列人群	筛查方法	研究时间	结果
UKCTOCS 研究 (NCT00058032, <i>Lancet</i> , 2021 年)	50 ~ 74 岁, 绝经后, 排除标准为既往行双 侧卵巢切除术、既往 有卵巢或活动性非卵 巢恶性肿瘤、家族性 卵巢癌风险增加	<ul style="list-style-type: none"> 多模式筛查: 50 625 人 经阴道超声筛查: 50 623 人 不进行筛查: 101 314 人 	<ul style="list-style-type: none"> 多模式筛查: 每年 1 次 CA12-5, 结果 异常时进行 TVUS 经阴道超声筛 查: 每年 1 次超声 检查 不进行筛查: 仅观察 随访 	<ul style="list-style-type: none"> 入组: 2001 年 4 月 17 日—2005 年 9 月 29 日 中位随访: 16.3 年 	早期筛查并未显著降低患者死 亡率, 均为 6%
PLOS 研究 (NCT00002540, <i>JAMA</i> , 2011 年)	55 ~ 74 岁, 之前没 有肺癌、结直肠癌或 卵巢癌的诊断, 排除 卵巢输卵管切除术	<ul style="list-style-type: none"> 年度筛查 ($n=39\ 105$ 人) 常规护理 ($n=39\ 111$ 人) 	每年进行 CA12-5 筛查 6 年, 每年经阴道超声 检查 4 年	<ul style="list-style-type: none"> 入组: 1993 年 11 月— 2001 年 7 月 中位随访: 12.4 年 	<ul style="list-style-type: none"> 同时进行 CA12-5 筛查和经 阴道超声检查并没有降低卵 巢癌年死亡率: 3.1/10 000 vs. 2.6/10 000 (死亡率风险比 1.18; 95%CI 0.82 ~ 1.71) 干预组中将近 10% 的妇女 得到了假阳性诊断, 其中 32.88% 进行手术
UK FOCSS 研究 (ISRCTN32794457, <i>JCO</i> , 2013 年)	卵巢癌发生风险高 于 10% (基于家族遗 传史, 易感突变), 排除接受过双侧输卵 管卵巢切除术, 年龄 < 35 岁或参与其他 卵巢癌筛查试验者	356 人	每年进行 TVUS 和血清 CA12-5 筛查	<ul style="list-style-type: none"> 入组: 2002 年 5 月 6 日—2008 年 1 月 5 日 随访时间: 3.2 年 	<ul style="list-style-type: none"> 检测新发卵巢癌 / 输卵管癌 的敏感度为 81.0% ~ 87.5% 筛查出新发癌的 PPV 为 25.5%, 超过了卵巢癌筛查所需的阈 值 (10%)

为进一步提高卵巢癌筛查的灵敏度和特异度，许多学者提出联合其他指标的监测方案，如卵巢癌风险算法（risk of ovarian malignancy algorithm, ROMA）（通过CA12-5和HE4的血清浓度测定与患者绝经状态相结合的一个评估模型）是目前临床上较为简单高效的卵巢癌早期筛查手段之一。其他筛查组合计算模型包括OVA1（又称多变量指标分析）、Overa、恶性风险指数（risk of malignancy index, RMI）、哥本哈根指数（Copenhagen index, CPH-I）、ADNEX模型等。上述方法所包含的生物标志物检查存在差异，其对卵巢癌筛查的敏感度和特异度有所不同，但均被尝试用于拟行手术的附件包块患者，以评估恶性肿瘤的可能性。值得注意的是，不应单凭这些检测来决定是否对附件包块行手术探查，模型的选择须个体化，需兼顾漏诊风险与不必要的侵入性检查损伤风险。因此，亟待寻找更优化的、非侵入性的检查方法和联用策略，以期早期诊断卵巢癌。

三、遗传性卵巢癌

有10%~20%的卵巢癌（包括输卵管癌和腹膜癌）与遗传因素有关。我国有些研究显示卵巢癌患者胚系基因突变率高达20%~30%^[26-27]。遗传性卵巢癌综合征（hereditary ovarian cancer syndrome, HOCS）是一种涉及卵巢癌发病易

感性显著增高的常染色体显性遗传综合征^[28]。HOCS包括HBOC、林奇综合征（Lynch syndrome, LS）及其他肿瘤综合征^[29]。HOCS中HBOC约占90%，林奇综合征约占10%，其他相关HOCS占不足1%。HOCS共同特点包括：常染色体显性遗传，平均发病年龄较散发性卵巢癌患者小，可表现为一人罹患多种原发肿瘤（如乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌等肿瘤）和（或）家族中多人罹患同种或多种原发肿瘤^[30]。此章节仅讨论HBOC和林奇综合征。

（一）遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征

HBOC是指一个家族中有2个一级亲属或1个一级亲属和1个二级亲属患乳腺癌或卵巢癌，主要由*BRCA1*或*BRCA2*突变引起，且具有遗传倾向^[31]。中国女性人群中，*BRCA1/2*基因突变频率约为0.38%^[32]。遗传性位点特异性卵巢癌综合征（hereditary site specific ovarian cancer syndrome, HSSOCS）是HBOC的变异情况，是指家族中有2个及2个以上一级或一级和二级亲属同患卵巢癌，主要与*BRCA1/2*基因突变，以及同源重组通路上的小部分基因突变相关^[33]。携带*BRCA1*基因突变的女性患终身卵巢癌发病风险为48.3%，而携带*BRCA2*基因突变的女性患终身卵巢癌发病风险为20.0%^[34]。HSSOCS家庭成员患终身卵巢癌风险约5%^[35]。HBOC患者卵巢癌平均发病年龄为52.4岁，其中*BRCA1*突变携带者的卵巢癌发病高峰

年龄在 40 ~ 49 岁, *BRCA2* 突变携带者的卵巢癌发病高峰年龄在 50 ~ 59 岁^[36]。携带 *BRCA1/2* 致病突变的卵巢癌患者较非携带者预后更好, 相比于 *BRCA1* 突变患者, *BRCA2* 突变患者对化疗反应率更高, 预后更好^[34]。病理类型以浆液性腺癌多见。

1. 基因检测

对遗传性卵巢癌高危人群进行癌症风险评估与遗传咨询很有必要, 基因检测对于卵巢癌患者寻找个体化治疗的靶点和卵巢癌亲属评估患癌风险和健康管理尤其重要, 具体建议见“病理学和分子检测(本书第 56 页)”相关内容。

2. HBOC 的临床管理

(1) 针对携带致病变异卵巢癌患者的临床管理方案

1) 针对 *BRCA* 突变携带者的卵巢癌患者的治疗: 遗传性卵巢癌与散发性卵巢癌治疗原则一致, 以手术为主, 辅助化疗, 强调综合治疗[具体见初始治疗(本书第 68 页)、复发治疗(本书第 78 页)、维持治疗(本书第 85 页)相关内容]。主要采用手术 + 化疗 + 靶向维持治疗的三段式管理模式, 初次手术包括全面的分期手术及肿瘤细胞减灭术(本书第 85 页)。经全面分期手术后除部分 I 期患者术后可观察, 其余患者都应接受辅助化疗。但在靶向维持治疗方面, 携带 *BRCA* 突变患者使用 PARP 抑制剂具有较好的临床疗效, 下面将对这一类患者的初始维持和复发维持进行概述。

初始治疗后维持治疗: 卵巢癌初始治疗达到完全缓解(complete response, CR) / 部分缓解(partial response, PR)后给予维持治疗可推迟复发, 改善生存。根据 SOLO-1、PAOLA-1、PRIMA、PRIME、FOZCUS-1 及 FLAMES 等多项 III 期临床随机对照试验的结论, PARP 抑制剂作为卵巢癌一线维持治疗药物的疗效显著。对于 II ~ IV 期初始治疗达到 CR/PR 的 *BRCA1/2* 胚系或体细胞突变卵巢癌患者: ①初始化疗未联合贝伐珠单抗者, 可选择 PARP 抑制剂(奥拉帕利、尼拉帕利、氟唑帕利或塞纳帕利)维持治疗或观察(II 期患者使用 PARP 抑制剂维持治疗的数据有限)。②初始化疗联合贝伐珠单抗者, 首选贝伐珠单抗 + 奥拉帕利, 也可选择贝伐珠单抗 + 尼拉帕利、奥拉帕利、氟唑帕利或塞纳帕利。PARP 抑制剂主要适用于组织学类型为高级别浆液性癌和子宫内膜样癌, 或 *BRCA* 突变的透明细胞癌和癌肉瘤类型。具体参见下文“维持治疗(本书第 85 页)”相关内容。

铂敏感复发缓解后的维持治疗: 根据 Study19、SOLO-2、NOVA、NORA 及 FOZCUS-2 等临床试验的结论, 对于完成 ≥ 2 线含铂化疗达 CR/PR 且 *BRCA* 突变, 既往未使用过 PARP 抑制剂者可以使用 PARP 抑制剂(奥拉帕利、尼拉帕利或氟唑帕利)维持治疗。近年来, FDA 批准的适应证推荐尼拉帕利用于胚系 *BRCA* 突变的患者, 奥拉帕利用于 *BRCA* 突变(体系和胚系)的患者, 目前我国铂敏感复发(化疗结束

后完全缓解和复发 ≥ 6 个月)卵巢癌患者 PARP 抑制剂维持治疗的适应证, 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, 具体参见“维持治疗(本书第 85 页)”相关内容。

2) 针对卵巢癌患者的其他癌症预防: 遗传性卵巢癌患者还应根据基因检测结果, 进行其他癌种的预防。例如 *BRCA* 突变的患者应关注乳腺癌、胰腺癌的预防。

(2) 针对携带致病突变健康者的临床管理方案

目前, 尚无有效的筛查手段可早期识别卵巢癌。经遗传咨询所筛选出的 HBOC 高危人群, 可以考虑的预防措施如下。

1) 降低风险手术: 降风险的 RRSO 被认为是降低 HBOC 及相关妇科恶性肿瘤发病风险最有效的方法, 可降低卵巢癌发病率 70% ~ 85%, 以及该人群乳腺癌的肿瘤死亡率和全因死亡率; 推荐高危女性在完成生育计划后实施 RRSO。*BRCA1* 突变携带者行 RRSO 的年龄为 35 ~ 40 岁, *BRCA2* 突变携带者为 40 ~ 45 岁^[34]。非 *BRCA* 突变人群不能从 RRSO 中受益, 保留卵巢者的全因死亡率显著降低。因此, 不推荐普通人实施 RRSO。实施 RRSO 前, 应告知患者医源性绝经的常见后遗症, 包括血管舒缩症状、骨质疏松症、性欲下降、阴道萎缩干涩症状和心血管疾病等, 同时也要告知相应的补救措施的利益与风险。若患者未行 RRSO, 建议从 30 ~ 35 岁开始, 在临床医师的指导下监测血清 CA12-5 和阴道超声。

2) 预防性药物治疗: 目前尚无可靠的流行病学资料表明药物能有效降低基因突变携带者发生遗传性卵巢癌的风险, 但有研究认为口服避孕药(oral contraceptives, OC)对预防卵巢癌有一定作用^[37]。OC 是否会增加 *BRCA* 突变人群乳腺癌的风险尚存争议。因此, 少数国际指南指出对于外显率中等的胚系突变基因携带者不接受降风险手术者, 可以推荐口服 OC, 以降低卵巢癌的发病风险。

3) 阻断 HBOC 向后代传递的措施: 遗传性肿瘤为常染色体显性遗传, 突变基因携带者有 50% 的概率将致病性突变传递给子代, 建议所有胚系突变基因携带者进行遗传咨询, 遗传学家应联合妇科肿瘤医师、生殖医学科医师共同制订诊疗计划。

(二) 林奇综合征

林奇综合征主要是由 *MMR* 基因(*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2*) 突变引起的常染色体显性遗传疾病, 又称为遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC), *EPCAM* 突变也可引起林奇综合征。60% 的林奇综合征患者以妇科恶性肿瘤为首发恶性肿瘤, 最常见的是子宫内膜癌, 其次是卵巢癌。以卵巢癌为首发肿瘤的患者, 并发另一种肿瘤的中位时间是 5.5 年^[38], 终生并发另一种肿瘤的风险为 6% ~ 12%^[39]。林奇综合征相关卵巢癌(Lynch syndrome-associated ovarian cancer, LSAOC) 患者平均年龄

为 45 ~ 46 岁，较散发性卵巢癌患者提前 15 ~ 20 年^[40]，不同基因突变携带者（*MLH1*、*MSH2*、*MSH6* 和 *PMS2* 等）的发病年龄无显著性差异。LSAOC 患者确诊时较少发生转移，82% ~ 84% 的患者均处于 I 期或 II 期，预后相对较好^[41]。组织病理学类型通常为子宫内膜样或非浆液性类型^[42]。

林奇综合征高危人群推荐从 30 岁开始每年行筛查和常规检查。预防性全子宫和双侧输卵管 - 卵巢切除术（total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, THBSO）是降低林奇综合征人群相关子宫内膜癌和卵巢癌的有效措施，手术时机选择在完成生育计划后，尤其是年龄 > 40 岁者^[43]，THBSO 前应当常规考虑每 1 ~ 2 年进行 1 次子宫内膜活检筛查，排除隐匿性子宫内膜癌。但关于林奇综合征人群降风险手术仍存较大争议。

四、病理学和分子检测

（一）病理学概述

在 WHO 分类中，卵巢肿瘤不仅包含常见的上皮性肿瘤、生殖细胞肿瘤、性索间质肿瘤和转移性肿瘤，还包括罕见的间叶性肿瘤、腺肉瘤、杂类肿瘤和常见的瘤样病变。本节将重点讲述常见的三大类原发性卵巢肿瘤，特殊罕见肿瘤的诊

断及治疗也会在常见肿瘤的相应部分有所涉及。不同组织亚型卵巢肿瘤的临床表现、治疗与预后各不相同，因而确切的病理诊断对临床诊治的指导意义重大。

1. 卵巢上皮性肿瘤

在上皮性卵巢癌中，WHO 分类建议按照上皮亚型分类，主要包括浆液性癌、黏液性癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌、癌肉瘤等类型。2004 年根据临床病理和分子遗传学特征，美国霍普金斯大学提出卵巢上皮性癌的“二元理论”。该理论将卵巢上皮性癌分为两种类型，I 型包括低级别浆液性癌、低级别子宫内膜样癌、透明细胞癌、黏液性癌；II 型包括高级别浆液性癌、高级别子宫内膜样癌、未分化癌和癌肉瘤。I 型卵巢上皮性癌起病缓慢，常有前驱病变，多为临床早期，预后较好；II 型卵巢上皮性癌发病快，无前驱病变，侵袭性强，多为临床晚期，预后不良。两型卵巢上皮性癌的发生、发展具有不同的分子通路，不同的生物学行为，因而具有不同的临床预后。

传统认为，卵巢上皮性肿瘤起源于卵巢表面上皮，向不同方向分化后形成浆液性肿瘤、黏液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤和透明细胞肿瘤。目前认为，卵巢上皮性癌的组织学起源具有多样性：高级别浆液性癌（high-grade serous carcinoma, HGSC）主要起源于输卵管上皮内癌；低级别浆液性癌（low-grade serous carcinoma, LGSC）由良性浆液性囊腺瘤经过交界

性肿瘤逐步发展而来^[44-45]。有研究显示卵巢浆液性囊腺瘤来源于输卵管伞端黏膜上皮粘连于卵巢表面、内陷形成的输卵管源包涵体^[46-48]。卵巢子宫内膜样癌（endometrioid carcinoma）和透明细胞癌（clear cell carcinoma）多数源于子宫内膜异位症。卵巢浆液性癌占卵巢上皮性癌的75%。肿瘤多为双侧，体积较大，可为囊性、多房、囊实性或实性。实性区切面呈灰白色，质脆，多有出血、坏死。镜下见囊壁上皮明显增生，复层排列，一般在4~5层。癌细胞为立方形或柱状，细胞异型明显，并向间质浸润。卵巢浆液性癌可根据其细胞分化程度分为低级别癌和高级别癌，其病理级别与肿瘤的恶性潜能相关。高级别浆液性癌与高级别子宫内膜样癌常常很难通过苏木精-伊红（hematoxylin-eosin, HE）染色区分，需行免疫组化检测。大多数（80%~90%）浆液性癌WT1为阳性，而子宫内膜样癌和透明细胞癌通常为阴性^[49-50]；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癌与子宫内膜异位症可能相关，而其他亚型相关性不大^[49]。

卵巢黏液性癌占卵巢癌的3%~6%。多为单侧，瘤体较大，囊壁可见乳头或实质区，切面为囊实性，囊液混浊或为血性。镜下见腺体密集，间质较少，腺上皮超过3层，细胞明显异型，并有融合性或破坏性间质浸润。黏液性癌病理不分级。根据普通HE染色切片组织学很难区分原发性卵巢黏液癌和胃肠道转移^[51]，需行必要的免疫组化以帮助确认原发部位。一般来

说，PAX8免疫染色是原发性卵巢肿瘤的典型特征^[50]，但有时PAX8的缺失并不能完全排除卵巢是原发部位。SATB2蛋白与结肠起源相一致^[52]，其与CK20、CEA等指标的阳性表达均提示卵巢肿瘤可能来自结直肠腺癌转移。

子宫内膜样癌占卵巢恶性肿瘤的10%，多数起源于子宫内膜异位症，肿瘤单侧多，中等大，囊性或实性，囊液多为血性。镜下特点与子宫内膜癌极相似，多为高分化腺癌，常伴鳞状分化。子宫内膜样癌按照FIGO分级分为3级，1级实性区域<5%，2级实性区域5%~50%，3级实性区域>50%。在免疫组化染色时，子宫内膜样癌通常表现出细胞角蛋白7（CK7）、PAX8、CA12-5和雌激素受体的阳性，这使它可以与浆液性癌和透明细胞癌相区分。

透明细胞癌占卵巢癌的10%~12%，亚洲人占比较高，特别是日本人中占比可达20%~30%。透明细胞癌常合并子宫内膜异位症（25%~50%），肿瘤多呈囊实性，单侧多，较大；镜下瘤细胞质丰富或呈泡状，含丰富糖原，排列成实性片、索状或乳头状；细胞核异型性明显，深染，有特殊的靴钉细胞附于囊内及管状结构。透明细胞癌本身为高级别癌，不分级，其对化疗不敏感，预后不良。大多数透明细胞癌表达Napsin A，这是透明细胞癌亚型特有的标志物^[53]。

发生于卵巢、输卵管或腹膜的癌肉瘤，曾称为恶性中胚叶混合瘤（MMMT），多为双侧，伴有恶性上皮和肉瘤成分。

克隆性研究表明这是一种化生癌,两种成分都来自上皮前体,肉瘤成分来自转分化(上皮-间质转化)^[54]。

卵巢交界性上皮性肿瘤是一类特殊的原发性上皮性病変,在 WHO 分类的形态学编码中被编号为“/1”,即属于具有交界或不确定特征的肿瘤。交界性肿瘤具有恶性肿瘤的部分生物学行为特征,晚期可发生侵袭转移和复发,但原发灶显微镜下评估并无间质浸润,常见于浆液性或黏液性肿瘤。2014 版 WHO 女性生殖器官肿瘤卵巢肿瘤分类将浆液性交界性肿瘤单独列出微乳头亚型,其诊断标准为肿瘤中出现直径 ≥ 5 mm 融合的微乳头结构,且与普通的浆液性交界性肿瘤相比,细胞核的异型性较明显。另外,还提出浆液性交界性肿瘤伴微浸润以及微浸润性癌两个概念:浆液性交界性肿瘤的间质中出现有丰富嗜酸性胞质的上皮细胞簇,或间质中出现透亮腔隙的小乳头,细胞形态类似于非浸润性成分,最大病变直径 < 5 mm,为浆液性交界性肿瘤伴微浸润,其雌激素受体和孕激素受体往往阴性,Ki-67 指数低,可能是细胞终末分化或老化的表现,对预后无影响;微浸润性癌与微浸润,在形态上存在较大差异,微浸润性癌与低级别浆液性癌在形态上存在一致性,均表现为浸润性微乳头结构,若病变最大直径 < 5 mm 称为微浸润性癌。考虑为微浸润性癌时,应广泛取材,避免遗漏可能更为广泛存在的浸润性病変,微浸润性癌的临床结局尚缺乏大数据研究结果,因此对微浸润性癌的诊断和治疗

应持谨慎态度。

2. 生殖细胞肿瘤

卵巢生殖细胞肿瘤是指来源于原始生殖细胞的一组肿瘤,其发病率仅次于上皮性肿瘤,占卵巢肿瘤的 20%~40%,好发于青春期及育龄女性,大多数组织学类型为恶性肿瘤。常见的恶性生殖细胞肿瘤包括未成熟畸胎瘤、无性细胞瘤、胚胎性癌和内胚层窦(卵黄囊)肿瘤等亚型。其中未成熟畸胎瘤的恶性程度根据未成熟组织所占比例、分化程度及神经上皮含量而定。该肿瘤的复发及转移率均高,但复发后再次手术可见未成熟肿瘤组织具有向成熟转化的特点,即恶性程度的逆转现象。

3. 性索间质肿瘤

卵巢性索间质肿瘤来源于原始性腺中的性索及间叶组织,占卵巢肿瘤的 5%~8%。在胚胎正常发育过程中,原始性腺中的性索组织,在男性将演变成睾丸曲细精管的支持细胞,在女性将演变成卵巢的颗粒细胞;而原始性腺中的特殊间叶组织将演化为男性睾丸间质细胞,在女性将演变成卵巢卵泡膜细胞。卵巢性索间质肿瘤即是由上述性索组织或特殊间叶组织异常增生形成的肿瘤,它们保留了原来各自的分化特性和内分泌特性,故又称功能性卵巢肿瘤。颗粒细胞瘤和支持细胞瘤源于性索组织,卵泡膜细胞瘤和间质细胞瘤源于间叶组织。肿瘤可由单一细胞构成,亦可由不同细胞组合形成,

当含 2 种细胞成分时，可以形成颗粒-卵泡膜细胞瘤，支持-间质细胞瘤；而当肿瘤含有上述 4 种细胞成分时，此种性索间质肿瘤称为两性母细胞瘤。

（二）卵巢癌病理相关问题

1. 基本原则

（1）所有分类参照 WHO 组织学分类。

（2）绝大部分的卵巢癌，包括少见卵巢癌组织病理学类型，都是通过活检或手术标本病理学分析而明确诊断的。对于早期患者，应该避免通过细针穿刺诊断，因为可能会导致囊腔破裂，造成肿瘤细胞在腹腔内播散。但是，对于晚期肿瘤无法进行满意的初次减瘤手术患者，可以使用细针穿刺明确诊断。

（3）原发性腹膜癌和输卵管癌与上皮性卵巢癌作为同一疾病被描述，且诊治方案相同。

（4）病理评估参照美国病理学家协会（College of American Pathologists, CAP）方案^[55]，基本要素如下：①肿瘤的部位（如卵巢、输卵管、盆腔/腹腔腹膜、子宫、子宫颈、大网膜）。②肿瘤大小。③卵巢输卵管肿瘤：表面累及情况（存在/无/不明确），标本完整性（囊腔/浆膜完整/破裂/破碎）。④病理类型和级别。⑤扩散和（或）种植（如果活检/明确）。⑥细胞学：腹水或囊液或腹腔冲洗液。⑦淋巴结：数目和位置，最大转移病灶的大小。⑧浆液性输卵管上皮内癌（serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC）、子宫内膜异位症、输卵管子

宫内膜异位症。

2. 细胞学病理诊断（特殊情况下）

对于有大量腹水的患者，临床常进行腹水细胞学检查，如腹水细胞块（ascitic fluid cell block, ACB），必要时结合免疫细胞化学（immunocytochemistry, ICC）染色^[56]，但可能因标本中细胞数量少而影响诊断的准确性。美国临床肿瘤协会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）以及美国妇科肿瘤协会（Society of Gynecologic Oncology, SGO）联合发布的初治卵巢癌行 NACT 的临床实践指南^[57]和美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南^[58]推荐，在特殊情况下（如无法进行活检时），需抽取腹水进行细胞学检查，如果在腹水中查到形态学特点明确符合的腺癌细胞，并结合 CA12-5/CEA > 25，基于获益大于伤害的原则，可用于新辅助化疗 NACT 前的卵巢癌诊断。

3. 超声引导下穿刺活检

经妇科肿瘤学专家或其多学科团队充分评估后临床拟诊为 FIGO III C ~ IV 期卵巢癌且不适合初始肿瘤细胞减灭术（primary debulking surgery, PDS）的患者，可选择对盆腔病灶，或腹膜和大网膜病灶，或转移淋巴结（尤其是锁骨上肿大淋巴结）进行超声引导下穿刺活检（core-needle biopsy, CNB）（首选原发病灶），用于肿瘤组织病理学确诊（包括肿瘤组织学来源、肿瘤组织学分型及分级等），为制定治疗方案提供依据。

经阴道 CNB 取材用于诊断卵巢癌具有独特优势，准确性、安全性及患者的接受度相对较高，但穿刺操作医师须经严格的专项培训并具备相应资质，严格遵守操作规范，重视和遵守无瘤原则与无菌原则。不建议将 CNB 应用于临床拟诊为早期卵巢癌的患者。

4. 腹水细胞块检查

ACB 技术是通过离心将腹水标本中的肿瘤细胞沉淀聚集，然后将细胞沉淀物用甲醛固定并石蜡包埋的方法。类似于组织学标本，最终制成病理切片，可行 HE 染色、ICC 染色、分子检测以进一步诊断与鉴别诊断^[59]。与细胞学涂片（cytological smear, CS）和液基薄层细胞学涂片（liquid-based cytology, LBC）相比，ACB 不仅可以更清楚地观察到细胞团的微结构，而且还可以结合相应的 ICC 标记以判断肿瘤的组织来源，甚至可以进行分子生物学诊断。对于疑为晚期卵巢癌并经评估后拟行 NACT 的患者，当各种原因导致 CNB 困难或因大量腹水导致腹胀明显而需行腹腔穿刺引流缓解症状时，可送检腹水行 ACB 检查（必要时行 ICC），并结合 CA12-5/CEA 比值及影像学检查等进行诊断，是更微创、更便捷、更快速的方式，以明确诊断后尽早开始 NACT。

（三）分子检测

（1）卵巢癌患者在初次病理确诊时即推荐进行基因检测。

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。*BRCA* 基因突变包括胚系 *BRCA*（germline *BRCA*, *gBRCA*）突变（导致遗传性卵巢癌）和体细胞 *BRCA*（somatic *BRCA*, *sBRCA*）突变，从肿瘤组织检测的 *BRCA* 突变用组织细胞 *BRCA*（tissue *BRCA*, *tBRCA*）突变进行描述。

（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*，同源重组状态、微卫星不稳定性、肿瘤突变负荷、MMR、*HER-2*、*FR-α*、*RET*、*BRAF* 和 *NTRK*。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，可考虑进行循环肿瘤 DNA（ctDNA 或液体活检）检测。

（5）进行基因检测的实验室必须通过相关机构认证，有规范的实验室标准化操作流程，建立严格的质量控制体系，并定期参加国际和国内相关室间质评项目对其检测能力进行评估。

（6）遗传性卵巢癌分子检测具体建议：基因检测的目的是给卵巢癌患者寻找个体化治疗的靶点，而对于亲属，仅需验证患者的致病突变位点，由此评估患癌风险，明确筛查和预防措施。推荐选择多基因检测，提高致病性基因突变的检

测率；接受骨髓移植和（或）近期患活动性血液恶性疾病者不推荐进行血液、唾液样本检测，推荐培养成纤维细胞后进行检测；年龄<18岁者不推荐进行基因检测。

1) 初治上皮性卵巢癌患者：*BRCA*致病性突变对于此类患者的一线维持用药具有重要指导意义，*BRCA1*和*BRCA2*在同源重组过程中起到至关重要的作用，*BRCA*基因功能缺失将导致同源重组修复缺陷（homologous recombination deficiency, HRD）；除此以外，其他*Fanconi*基因同样与卵巢癌的遗传易感风险相关，导致林奇综合征的错配修复基因突变也可预测卵巢癌的患病风险^[60]。已明确的11个相关基因共同构成遗传性卵巢癌相关基因。因此，建议卵巢癌进行多基因检测，包括（但不限于）*BRCA1*、*BRCA2*、*RAD51C*、*RAD51D*、*BRIPI*、*NBN*、*PALB2*、*STK11*、*ATM*、*BARD1*、*CDH1*、*CHEK2*、*CDKN2A*、*NF1*、*PTEN*、*TP53*、*MSH2*、*MLH1*、*MSH6*、*PMS2*和*EPCAM*等。为了规范变异位点的临床解读，2015年美国医学遗传学与基因组学学会和分子病理学协会共同制定了遗传变异分类标准与指南，以增加临床变异解读的一致性和规范性，将胚系突变分为了致病性突变（pathogenic variants, PV）、可能致病性突变（likely pathogenic variants, LPV）、意义不明突变（variants uncertain significance, VUS）、可能良性突变（likely benign variants, LBV）和良性突变（benign variants, BV）5个级别^[61]，在临床管理上PV与LPV是类似的，

对于VUS和LBV，应根据家族史中已经出现的癌症情况进行临床干预。

2) 复发性上皮性卵巢癌患者：复发患者至少包括*BRCA1/2*和*MSI*或DNA错配修复基因、*NTRK*的检测；可以酌情考虑进行其他体系的基因检测^[62]。

3) 高危人群：对于检出胚系突变的卵巢癌个体，需进一步对其家系进行“逐级检测”，以发现高危个体，从而针对性地开展肿瘤预防与监测工作，降低个体发病率、死亡风险及群体发病率。对于具有高危家族史的未患病个体，应进行卵巢癌风险评估和基因检测，如具有癌症家族史的健康人群，满足以下任意一项者：一级或二级亲属患有上皮性卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌；也可推广到通过两名男性亲属有关联的三级亲属（如祖父的姐妹）；已知具有血缘关系的亲属携带与癌症易感基因相关的致病性/可能致病性突变；经风险预测模型推算携带*BRCA1/2*突变概率>5%，可确定*BRCA1*、*BRCA2*突变概率的预测模型包括国际乳腺癌干预研究模型（Tyrrer-Cuzick）、乳腺癌易感基因风险预测模型（BRCAPro）、乳腺和卵巢疾病发生率分析和携带者估算法（CanRisk）等。

(7) 检测方法：对于*BRCA1/2*基因检测，建议选择二代测序（next generation sequencing, NGS）检测DNA单碱基变异、小片段缺失或插入及甲基化以确定是否存在*BRCA1/2*胚系突变^[63]；对于大片段重排，可采用多重连接探针扩增技术

(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 的组合检测。亲属的家系验证可采取 Sanger 测序法定点验证^[64]。关于检测样本,少数国际指南认为患者应先做易感基因的胚系检测,若结果为阴性,再进行肿瘤的体系检测。少数指南认为应同时行胚系和体系检测。

五、临床特征与诊断

(一) 病史、症状及体征

应进行详细的病史采集以明确患者有无卵巢癌的危险因素,强调家族遗传史的采集。应进行全面的体格检查,包括全身体检、乳腺触诊、妇科检查及直肠指检。卵巢癌通常无特征性的症状,患者可出现腹胀感或腹部膨隆、尿急或尿频、进食困难、恶心、厌食或早饱、腹部疼痛等盆腔及腹部不适,或伴有月经紊乱、消化不良以及其他消化功能异常,当疾病进展时可合并呼吸系统症状。

(二) 血清学检测

对于有临床症状及体征的患者,需要进行一系列实验室检查以进一步明确卵巢癌的诊断。尽管没有特定的生物标志物能兼具诊断卵巢癌的高敏感度和高特异度,也无肿瘤标志

物能区分各种肿瘤亚型,但多种特定生物标志物及其卵巢恶性肿瘤风险算法可用于区分盆腔良性和恶性肿瘤。建议检测基线 CA12-5 水平,该指标可单独使用,也可联合其他血清生物标志物和(或)TVUS 评估。多达 80% 的上皮性卵巢癌患者有 CA12-5 水平升高现象,且血清 CA12-5 水平往往与疾病病程相关,具有一定的预后指示作用,特别是在那些基线水平升高的患者中,CA12-5 的检查有助于评估疗效和复发情况^[65-66]。对于诊断时 CA12-5 未升高的患者,HE4 尤其有助于检测疾病复发和进展,然而不同研究的结论不同,因此不建议常规将 HE4 作为术前检查的一部分^[67]。

应根据临床指征检测其他肿瘤标志物,如抑制素、AFP、 β -hCG、LDH、CEA 和 CA19-9。这些血清标志物在某些较常见的卵巢癌中升高,并显示出与患者的病程具有相关性。在诊断时血清 CA12-5 水平没有升高和(或)CA12-5 水平不具有评估价值的肿瘤亚型中,以上肿瘤标志物的检查有助于动态评估治疗效果及治疗后监测疾病的复发。例如,AFP、 β -hCG 和 LDH 是恶性生殖细胞肿瘤的标志物,有助于术前诊断、制定治疗方案和治疗后监测复发。胚胎细胞癌、卵巢绒毛膜癌、混合性生殖细胞肿瘤和某些无性细胞瘤可产生 β -hCG,故高血清 β -hCG 水平可能与预后相关,其机制可能是 β -hCG 增加上皮性卵巢癌转移和侵袭能力^[68]。LDH 升高可能是卵巢无性生殖细胞瘤的标志^[69],但妊娠合并附件包块时,需与妊娠相

关疾病相鉴别，如子痫前期和 HELLP 综合征。同时，很多来源于生殖细胞或性索间质的卵巢肿瘤会分泌激素类肿瘤标志物，如 AFP 和抑制素 A。在卵巢生殖细胞肿瘤中，一部分肿瘤 AFP 水平明显升高，如卵黄囊瘤（内胚窦瘤）、胚胎细胞癌和混合性生殖细胞肿瘤及某些未成熟畸胎瘤^[70]。上述肿瘤患者经手术及化疗后，血浆 AFP 可转阴；若 AFP 升高，即使临床上无症状，也可能有隐性复发或转移，AFP 对卵巢恶性生殖细胞肿瘤尤其是内胚窦瘤的诊断及监测有较高价值。卵巢性索间质肿瘤，特别是颗粒细胞肿瘤可产生抑制素，抑制素在肿瘤组织和血清中的表达水平已被提出作为颗粒细胞瘤的诊断指标。一些研究指出血清中抑制素 A 和 B 的水平，尤其是抑制素 B，与颗粒细胞肿瘤患者的疾病严重程度相关^[71-72]，可能有助于监测颗粒细胞瘤的治疗效果及复发情况。

另外，很多上皮性卵巢癌的生物标志物仍在研究阶段^[73]。

已报道的可能有用的血清标志物还包括骨桥蛋白、间皮素、溶血磷脂酸、结合珠蛋白、甲状腺素转运蛋白、载脂蛋白 A1、血清 C 反应蛋白及 OVX1 等。

目前已商品化的生物标志物组合检查包括恶性肿瘤风险算法（ROMA）、恶性肿瘤风险指数（risk of malignancy index, RMI）、OVA1、OVERA 和附件模型（ADNEX）（表 2）^[74-78]。FDA 已经批准使用 ROMA、OVA1 或 OVERA 来评估拟行手术的附件包块患者，以评估恶性肿瘤的可能性。然而，在临床实践中不能单凭某一种模型算法来决定是否对附件包块进行手术探查，每种模型所包含的生物标志物具有差异性，并非所有的研究都发现多生物标志物检测改善了预测恶性肿瘤的所有指标，需要综合考虑检查的费用及试剂盒的可获得性以选择最恰当的检测手段。

表 2 常见生物标志物组合检查及模型

检测方法	算法	血清学标志物	联合指标	诊断标准
ROMA	2 种不同的 Logistic 回归算法	CA12-5 和 HE4	绝经状态	<ul style="list-style-type: none"> 绝经前患者 $\geq 13.1\%$ 时恶性肿瘤高风险 绝经后患者 $\geq 27.7\%$ 时恶性肿瘤高风险
RMI	$I=U \times M \times CA12-5$	CA12-5	盆腔超声（“U”）和绝经状态（“M”）	RMI 指数评分 ≥ 250 时恶性肿瘤高风险
OVA1	OvaCalc 专利软件	CA12-5、 β_2 -微球蛋白、转铁蛋白、甲状腺素运载蛋白（前白蛋白）、载脂蛋白 A1	绝经状态（以 FSH 评估）	<ul style="list-style-type: none"> 绝经前患者：OVA1 < 5 时恶性肿瘤的可能性低；OVA1 ≥ 5 时恶性肿瘤的可能性高 绝经后患者：OVA1 < 4.4 时恶性肿瘤的可能性低；OVA1 ≥ 4.4 时恶性肿瘤的可能性高
OVREA	OvaCalc 专利软件	CA12-5 II、HE4、载脂蛋白 A1、FSH 和转铁蛋白		<ul style="list-style-type: none"> 恶性肿瘤风险较低 < 5 恶性肿瘤风险较高 ≥ 5
ADNEX	ADNEX 模型软件	CA12-5	年龄、医疗中心的类型（有妇科肿瘤科专用病房的三级转诊中心或是其他医院）、6 种超声表现 [①病变的最大直径。②实性组织的比例。③囊腔个数 > 10 个。④乳头状突起的个数（0 个、1 个、2 个、3 个或 > 3 个）。⑤声影。⑥腹水]	恶性肿瘤风险；肿瘤性质（良性、交界性、I 期浸润、II ~ IV 期浸润及继发转移性附件肿瘤）

（三）影像学检查

对有卵巢癌临床症状和体征的患者，首选超声进行初始影像学检查。超声检查通过肿块部位、大小、形态、内容物性质及囊内有无乳头、周边有无血流信号等，能有效地将大多数附件肿块分类为良性或恶性，超声检查的临床诊断符合率 $> 90\%$ [73, 79]。当超声检查提示器官来源或恶性潜能不能确定时，后续评估包括进一步 MRI 或 PET/CT 检查，可辅助卵巢癌的诊断，并可评估肿瘤的转移情况、完善分期和指导后续治疗。已经探索了多种基于 MRI 的鉴别良恶性肿瘤的检查方式，包括质子光谱、扩散加权成像（diffusion weighted imaging, DWI）、表观扩散系数（apparent diffusion coefficient, ADC）、3TMRI 和动态对比增强（dynamic contrast-enhanced, DCE）MRI 等 [80-82]。尽管没有临床试验证实这些检查方式对比超声检查技术能更加有效地检出恶性肿瘤，超声和 MRI 都是术前影像学评估的可供选择的手段。对于评估骨盆转移，CT 或 MRI 通常较超声具有更高的诊断价值 [83-84]。尽管首选 CT，但 MRI 已被证明可提供同等的检测腹膜肿瘤的准确度，且在 CT 结果不明确的情况下提供诊断价值。PET/CT 和 PET/MR 已被证实对于评估晚期疾病，在诊断转移方面具有比 CT 更高的准确性 [85]。

由于超声检查结果受检查者主观影响较大，有学者开发了多种基于超声成像的算法来预测肿瘤的恶性程度。基于超

声检查的结果，国际卵巢肿瘤研究组（International Ovarian Tumor Analysis, IOTA）开发了一套完善的 ADNEX 模型来预测肿瘤的良好恶性。该模型依赖 3 个临床预测指标（年龄、CA12-5 和是否肿瘤中心）和 6 个超声预测指标（肿瘤最大径、实性部分最大径、乳头数、囊腔数、声影、腹水），具有良好的预测价值。

建议患者行胸部 X 线或胸部 CT 以评估是否存在胸腔积液、肺部转移及纵隔淋巴结肿大等情况。虽然没有直接证据表明胸部 X 线或胸部 CT 是必需的，但建议其作为手术分期前患者总体评估的一部分，且在无禁忌证的情况下推荐进行对比成像检查。

（四）营养状况和胃肠道评估

由于卵巢癌患者晚期因为消化系统功能异常导致饮食习惯的改变，从而导致营养不良。在老年患者中，营养状况不良与术中及术后并发症的发生和生存率低有关，建议采用预后营养指数（prognostic nutritional index, PNI）和患者主观整体评估（patient-generated subjective global assessment, PG-SGA）指标来评估患者营养状况 [86-87]，以确定是否适合进行手术治疗或新辅助化疗。前者是一种广泛使用的根据血清白蛋白水平和外周血总淋巴细胞计数得出的营养和免疫指标，其计算公式为 $PNI = \text{血清白蛋白值 (g/L)} + 5 \times \text{外周血淋巴细胞}$

总数 ($\times 10^9/L$)。PG-SGA 是由美国营养师协会认可广泛采用的针对肿瘤患者的营养状态评估量表,包括患者自我评估和医务人员评估两部分内容。其中,患者自我评估部分又包括 4 个方面,依次为体重、进食情况、症状、活动和身体功能。医务人员评估部分包括 3 个方面,依次为疾病与营养需求的关系、代谢需求和体格检查。7 个方面得分之和为该营养评估表的总得分,当患者得分在 0~1 分,说明目前营养状态正常,可不进行干预;当患者得分在 2~3 分,说明存在可疑或轻度营养不良,可进行营养指导或饮食教育;对于得分在 4~8 分的中度营养不良患者和得分 ≥ 9 分的重度营养不良患者,需积极进行营养治疗。

鉴于胃肠道肿瘤和卵巢原发性黏液癌都会导致血清 CEA 升高,并且都会伴有附件肿块,故采用胃肠道诊断评估(包括胃镜和肠镜)以确定是否为胃肠道肿瘤卵巢转移或卵巢原发性黏液癌,对这些患者来说尤其重要^[88]。胰腺肿瘤或广泛腹部疾病的存在也会增加原发性胃肠道肿瘤的转移和播散。另外,卵巢肿瘤压迫或转移至胃肠道非常常见,如能在术前确定有无侵及胃肠道黏膜层和肌层浸润深度,对术中手术方式的选择有指导意义。因而,术前对消化系统肿瘤的评估与排除非常重要。

六、分期

目前国际上卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌,以及其他类型卵巢恶性肿瘤常采用 FIGO 2013 修订的手术-病理分期,该分期系统主要根据肿瘤是否发生扩散和转移划分为 I~IV 期。卵巢癌手术-病理分期对指导治疗方案的选择和预测预后具有重要意义。临床中 I 期上皮性卵巢癌患者接受手术后,病理分期发现约 30% 的患者会因细胞学阳性等原因上调分期并予以相应治疗^[89]。按该分期系统标准,大多数患者在诊断时已为晚期(III~IV 期),其中 50% 出现远处转移,22% 出现局部淋巴结转移^[90]。

实体瘤的肿瘤-淋巴结-转移(TNM)分期系统也适用于卵巢癌的分期(表 3),但其较 FIGO 分期的信息更为粗略。对于全面分期手术实施后的患者,由于 FIGO 分期中包含对原发肿瘤的范围和大小(T)、淋巴结播散情况(N)和是否存在转移(M)的判断,TNM 的分期信息常被整合并报告为相应的 FIGO 分期。但是对于没有接受全面分期手术的卵巢癌患者,TNM 分期的表达将会更为适合,如使用 Nx 报告遗漏淋巴结清扫的患者的分期结果。

表 3 卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌 TNM 和 FIGO 分期对照表 (AJCC, 2017 年)

分期	T	N	M
I 期	T1	N0	M0
I A 期	T1a	N0	M0
I B 期	T1b	N0	M0
I C 期	T1c	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
II A 期	T2a	N0	M0
II B 期	T2b	N0	M0
III 期			
III A1 期	T1/T2	N1	M0
III A2 期	T3a	Nx/N0/N1	M0
III B 期	T3b	Nx/N0/N1	M0
III C 期	T3c	Nx/N0/N1	M0
IV 期	任何 T	任何 N	M1

七、初始治疗

(一) 卵巢癌总体治疗原则

1. 卵巢癌的规范化治疗

卵巢癌是病死率最高的妇科恶性肿瘤，由于早期病例缺乏典型症状，致使大部分患者发现时即处于晚期，且预后较差，治疗是其最为棘手的难题。目前卵巢癌的治疗方式仍然为手术和全身治疗。手术治疗分为全面分期手术、肿瘤细胞减灭术、间歇肿瘤细胞减灭术和姑息性手术等，而全身治疗又包括化疗、靶向治疗、激素治疗和免疫治疗。早期患者经治预后好，而晚期患者复发率高。究其原因，治疗的不规范是导致肿瘤早期复发、影响预后的重要原因。卵巢癌规范化治疗则是包括规范的手术及基因检测、规范的化疗、维持治疗及随访等，对治疗方案的选择需要基于循证医学证据。另外，在规范化治疗的同时应做到个体化，并鼓励患者参加正规临床试验，对患者进行全程管理，在改善疗效的同时，减少不良反应，提高生活质量。

2. 卵巢癌的精准确治

卵巢癌过去治疗模式一直以手术联合铂类/紫杉醇化疗为主，70%以上患者会多次复发，最终导致化疗耐药而死亡，5年生存率近30年维持在40%左右，一直未能突破。随着对卵巢癌分子生物学发生发展机制的深入研究，治疗理念和模

式不断改变，精准治疗已经成为必然发展的方向。精准医学是在人类基因组计划和循证医学实践结果基础上发展起来的最新医学模式^[91]，是指根据个人的生物信息特征而个性化地对其疾病进行预防、诊断和治疗。卵巢癌的分子靶向治疗开发一直充满挑战，近年来PARP抑制剂的临床应用为卵巢癌的治疗带来了希望^[92]。现阶段，时机适宜的肿瘤细胞减灭术+铂类为基础的化疗联合/不联合靶向维持治疗已经成为卵巢癌初始治疗的标准模式。其中，靶向治疗/维持治疗作为卵巢癌精准治疗的核心内容，不断推动卵巢癌治疗的个体化与精准化进程，改变了卵巢癌治疗的模式，改善了治疗的结局。目前，卵巢癌靶向治疗的主要药物包括抗血管生成药物及PARP抑制剂。随着以生物标志物驱动的治疗不断深入，更多新型药物不断问世并应用于临床，卵巢癌有望成为真正的“慢性病”。

3. 卵巢癌的全程管理

PARP抑制剂作为维持治疗的有效药物，使得卵巢癌的诊疗成为一个完整的体系，涵盖了诊断、治疗和随访各个环节，也促使卵巢癌全程管理的概念应运而生。卵巢癌治疗已由手术+化疗传统模式演变为手术+化疗+靶向维持治疗的三段式管理模式，卵巢癌全生命周期的规范化管理概念已被广泛认可^[93-94]。在这一系列环节中，妇科肿瘤医师不仅要严格按照相关治疗指南进行诊疗，还要警惕和预防各种并发症的发生，甚至要给患者提供必要的遗传咨询及终末期的支持治疗等，有望显著提高卵巢癌患者的生存率。

（二）手术治疗

1. 概述

手术是晚期卵巢癌最主要的治疗方式，以最大限度减瘤为主要原则。手术的主要目的是尽可能切除卵巢癌所有原发灶和转移灶，使残余肿瘤病灶达到最小^[95]。满意的肿瘤细胞减灭术标准由残余病灶 $< 2\text{ cm}$ 改为 $< 1\text{ cm}$ ，近年来更是强调，尽管标准定为 $< 1\text{ cm}$ ，但应尽量达到无肉眼残留，即达到R0切除。满意的肿瘤细胞减灭术的比例是衡量卵巢癌诊治水平的重要指标。手术的满意率与临床分期、医师的手术技巧、理念及手术团队的经验有关，在经验丰富的肿瘤中心实施肿瘤细胞减灭术通常会获得更好的疗效。经妇科肿瘤专家评估、组织学确诊（首选活检）和（或）腹腔镜评估以确定切除可能性，确认不适合手术或满意减瘤可能性较低的患者，推荐行新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy, NACT）。如果新辅助化疗3~4个疗程后疾病缓解，可进行IDS；如果疾病稳定，可完成IDS，或继续化疗6个疗程再行IDS；如果疾病进展，则按复发疾病进行治疗。目前临床常用的选择PDS还是NACT的评估方法包括以CT为基础的影像学评估和Fagotti腹腔镜评估。本指南建议临床医师根据经验选择合理的评估方法。晚期患者中，系统性淋巴结切除仍存争议。

2. 术前多学科诊疗决策

卵巢癌的治疗包括手术、化疗和靶向治疗等多种方法。

晚期卵巢癌可侵犯盆腹腔内所有器官甚至发生远处转移，要达到R0切除，手术常涉及胃肠外科、泌尿外科、肝胆外科等范围。因此，术前应召集相关科室专家，在标准化诊疗规范的指导下，对患者病情进行详细评估，制定个体化的治疗方案，必要时多学科协同手术以取得无瘤效果。卵巢癌复发及再复发后的管理更倾向于个体化和多元化。卵巢癌治疗的复杂性和长期性强调治疗前多学科评估的重要性，以提供最优诊治方案。

因此，卵巢癌的诊治应在具备开展多学科联合会诊的三级综合医院、肿瘤医院或专科医院进行。卵巢癌的术前联合会诊通常由妇科肿瘤、普通外科、泌尿外科、影像科、病理科、麻醉科、生殖科等专业人员组成。

3. 手术资质及质量控制

肿瘤细胞减灭术是治疗卵巢癌最关键的手段之一，手术的目标是在患者可耐受的前提下，最大限度地切除一切原发及继发肿瘤。卵巢癌的手术质量控制包括：①术前的专业评估与决策。②高水平的专业的肿瘤细胞减灭术技巧。③术后规范的组织病理学报告。由于卵巢癌手术复杂且技术要求高，常涉及多个系统器官，应该由经过培训具备相应资质的有经验的妇科肿瘤医师，在有条件开展多学科联合会诊的医疗机构施行。有经验的妇科肿瘤专科医师团队能够显著提高满意肿瘤细胞减灭术的比率，从而使患者获得生存益处。如患者

在基层医院由普通妇科医师疑诊为卵巢癌，或在普通妇科手术后确诊为卵巢癌，均建议转诊到妇科肿瘤专业医师及机构进行后续规范诊治。

卵巢癌手术记录建议采用格式化模板避免遗漏关键内容，术中探查所见、切除范围及切净程度是判断肿瘤负荷、确定分期、制定后续治疗的重要依据。同时也便于后续复发后的评估、为决策是否再次手术提供参考，也有利于日后总结回顾临床资料。卵巢癌的手术记录应包括：①腹水的量和性质。②肿瘤相关描述：肿瘤侧别、大小、囊实性、包膜是否完整、是否有外生乳头、卵巢外肿瘤情况。③手术切除顺序及范围。④淋巴结探查情况及切除的侧别和范围。⑤手术切净程度及残留肿瘤部位及大小。⑥记录术中出血量、输血量、副损伤等。⑦必要时使用照片记录术中重要所见及残余肿瘤的情况。

4. 手术方式及范围

(1) 手术方式

可疑卵巢癌患者建议采用开腹手术，包括腹部正中切口。对于大多数分期手术、初次减瘤、中间减瘤或二次减瘤的患者，也应该采用开腹手术。微创技术在适合的患者和分期中，可以用于早期疾病（或疑似早期疾病），包括淋巴结切除术和完全盆腔腹膜切除术。在接受 PDS 治疗的晚期卵巢癌患者中，采用微创技术施行肿瘤细胞减灭术和手术分期在技术上是可行的，可以实现子宫切除术和单或双侧附件切除术。对于接

受 NACT 后进行 IDS 的患者，微创手术可以安全地实现最佳的减瘤效果，但需要在仔细选择患者的前提下进行。如果微创手术无法达到最佳减瘤效果，应转为开腹手术。对于特定的晚期疾病患者，可以使用微创手术（腹腔镜评估）来评估 PDS 的最佳细胞减灭术效果，以决定 NACT 是否是更好的选择。在验证 NACT 和 IDS 的大型前瞻性试验中，腹腔镜评估经常用于评估疾病范围和切除可行性。总之，微创手术应由有经验的医师施行，可考虑用于经选择的早期患者、评估初治和复发患者能否达到满意减瘤、经选择的间歇性减瘤患者，肿瘤细胞减灭术不理想者须及时中转开腹。

(2) 全面分期手术

对于新诊断的明显局限于卵巢或盆腔的上皮性卵巢癌患者，采取积极主动的初始手术治疗能够最大限度地降低肿瘤负荷，为后续化疗提供良好的基础。通过切除大块的病灶，可以迅速缓解症状、改善生存质量，并有助于改善或恢复患者的免疫功能^[96]。手术的目标是实现所有盆腔疾病的完全减瘤，并评价上腹部或腹膜后的隐匿性疾病。进入腹腔后，应抽取腹水或腹腔冲洗液行细胞学检查。对于疾病明显局限于卵巢或盆腔的患者，应观察所有腹膜表面，并选择性切除或活检任何疑似存在转移的腹膜或粘连。在没有任何可疑区域的情况下，应从骨盆、结肠旁沟和膈肌下表面随机进行腹膜活检。切除子宫和双侧附件过程中尽力完整切除肿瘤并避免

肿瘤破裂，同时切除大网膜并行包括盆腔淋巴结、下腔静脉和腹主动脉表面及两侧的主动脉旁淋巴结的系统淋巴结清扫。

（3）初始肿瘤细胞减灭术

对于新诊断的累及盆腔和上腹部的侵袭性上皮性卵巢癌患者，目标是实现所有腹部、盆腔和腹膜后病灶的最佳减瘤。满意肿瘤细胞减灭术标准为残余肿瘤病灶直径 $< 1\text{ cm}$ ，尽量达到无肉眼残余病灶，能够显著改善患者预后。为达到满意的减瘤效果，应由经验丰富的妇科肿瘤专家进行操作，因为手术的满意减瘤效果在很大程度上取决于术者的判断、经验、技术和积极性。PDS 范围包括子宫及双侧附件切除、大网膜切除及上界至少达到肠系膜下动脉水平的系统淋巴结清扫。可根据术中肿瘤受累情况切除阑尾、脾脏、胆囊、部分肠管、肝脏、胃、膀胱、胰尾、输尿管及剥除膈肌和腹膜组织^[97-101]。上皮性卵巢癌患者肿瘤细胞减灭术后残余小病灶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。

（4）中间型肿瘤细胞减灭术

新辅助化疗是指在手术前为降低肿瘤负荷而进行的治疗（如药物和其他治疗）^[102]。目前认为对于术前影像学或腹腔镜探查评估无法完成满意的初次 PDS 的晚期卵巢癌患者，可以先行 NACT 后再行中间型肿瘤细胞减灭术（interval debulking surgery, IDS）。晚期卵巢癌患者 NACT 联合 IDS 与 PDS 比较的临床试验结果显示，接受 NACT 治疗的患者有更

好的手术结果（如更短的手术时间、更少的出血量、更少的严重手术并发症或手术相关的不良事件和更短的住院时间），减少了为实现满意减瘤所需的更广泛且复杂的手术，以及降低了术后死亡风险。大多数试验发现 NACT 增加了满意减瘤的可能性，提高了晚期卵巢癌患者的生活质量，但未改善患者生存期^[102-106]。NACT 联合 IDS 推荐用于 FIGO 分期 III~IV 期、PDS 难以达到满意的减瘤以及体能状态差无法耐受手术的，特别是转移瘤直径 $> 45\text{ mm}$ 的晚期卵巢癌患者。临床中可采用 Suidan 标准或 Fagootti 标准进行治疗前评分，当 Suidan 评分 ≥ 3 分或 Fagootti 评分 PIV ≥ 8 分时，推荐选择 NACT^[107-108]。接受 NACT 和 IDS 治疗的患者同样应当进行术后辅助化疗。因此，是否采用 NACT 后手术需要妇科肿瘤医师全面评估决定。在判断患者是否需要进行 NACT 时，应考虑原发肿瘤的类型以及接受化疗的效果。NACT 不适用于非上皮性肿瘤患者（例如性索间质或生殖细胞肿瘤）和疾病明显局限于卵巢的患者。大多数 IDS 采用开腹手术，微创可用于特定患者。对于无法使用微创进行满意肿瘤细胞减灭的患者，应转为开腹手术。

NACT 在晚期卵巢癌中的应用目前仍存在争议，尽管其可以缩小肿瘤体积、减少癌性粘连、降低肿瘤负荷从而大大提高肿瘤细胞减灭术的满意度，同时可以降低卵巢癌患者围手术期死亡率、并发症发生率及手术难度和缩短手术及住院时间。但要注意的是 NACT 后部分病灶缩小或消失可能干扰术

者对肿瘤扩散的评估导致手术切除范围不足,同时也可能诱导铂耐药增加肿瘤复发风险,亦不改变总体生存率。目前认为,PDS 更适合于可完全切除的肿瘤,以及年轻、一般情况较好的卵巢癌患者;而 NACT 的治疗选择更倾向于高肿瘤负荷的晚期,或有内科合并症的老年患者。妇科肿瘤医师不能单纯为了降低手术难度而让患者接受 NACT,关键还是得不断提高自身手术技能。对初治晚期卵巢癌患者要结合患者肿瘤病变的程度和围手术期危险因素,权衡利弊,个体化合理选择对患者最有利的手术方式。

(5) 保留生育功能手术

对于需要保留生育功能的早期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)患者,可考虑保留子宫的单侧附件切除术或双附件切除术^[109]。在制定治疗方案时,建议术前请生殖内分泌专家协同评估。建议进行全面手术分期以排除更晚期疾病。需注意的是,在附件的切除及肿物的取出过程中应尽量保持其完整性。对于病变累及盆腔和上腹部的患者,应切除所有受累的网膜,而疾病明显局限于卵巢或盆腔的患者亦推荐进行网膜切除术。使用系统性淋巴结清扫术在早期疾病患者中存在争议,一些前瞻性研究显示它可改善 OS,但并不能改善 PFS^[110-112]。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。

(6) 辅助性姑息手术

对于出现影响重要脏器功能症状的晚期卵巢癌患者,在初次或二次肿瘤细胞减灭术期间进行辅助姑息治疗可能会有益。应该由高年资妇科肿瘤医师或熟悉卵巢癌复发模式的医师决定是否使用辅助手术。可能适用于特定患者的姑息性手术包括腹腔穿刺、留置腹膜导管、胸腔穿刺术、胸膜固定术、胸腔镜检查、插入胸膜导管、肾造口术、使用输尿管支架、胃造瘘、肠支架或手术缓解肠梗阻等。

(7) 淋巴结切除

对于晚期卵巢癌患者,既往前瞻性研究显示系统性淋巴结清扫可能提高生存率。然而 2019 年初发表在《新英格兰医学杂志》的晚期卵巢癌淋巴结切除术前瞻性 III 期随机对照研究(LION)颠覆了该传统理念^[113]。其纳入 647 例初诊的 FIGO II B ~ IV 期卵巢癌患者,患者需术中肿瘤切除达到 R0,且术前及术中淋巴结均评估为阴性。LION 研究显示,系统性淋巴结切除术并未改善上述患者的 OS 和 PFS,且系统性淋巴结切除组并发症发生率高于非系统性切除组。基于上述研究,本指南推荐对 I ~ II A 期患者建议肿瘤细胞减灭术 + 系统性淋巴结切除术,对 \geq II B 期患者推荐肿瘤细胞减灭术,仅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,影像学及术中探查无可疑受累淋巴结不需要切除。对于诊断明确的原发于卵巢的黏液性癌,如无可疑或增大的淋巴结不需

要行系统性淋巴结切除。恶性生殖细胞肿瘤对化疗敏感，推荐≤25岁的早期恶性生殖细胞肿瘤患者不需系统切除淋巴结。

（三）术后化疗

1. 化疗适应证

卵巢癌不仅需要规范的手术，术后绝大多数患者在初次手术后需接受全身性辅助化疗。无论是初治还是复发性卵巢癌患者，化疗在卵巢癌辅助治疗中的地位不可动摇，是减少卵巢癌复发和改善预后的重要措施。在临床实践中既要合理选择化疗方案，同时要保证足量、足疗程进行。Ⅱ～Ⅳ期卵巢癌无论何种病理类型均需要接受全身辅助化疗已经获得公认，但不同病理类型的Ⅰ期患者术后化疗适应证尚未取得共识。术后观察是部分Ⅰ期患者的一种选择，具体取决于肿瘤的组织学类型和分期。不同病理类型的Ⅰ期患者术后化疗存在一定差异与争议^[88, 114-120]。目前一致推荐的是高级别浆液性癌和癌肉瘤，因为恶性程度高，复发转移概率大，所有Ⅰ期患者术后均需接受辅助化疗。但是，其他Ⅰ期少见病理类型肿瘤术后是否接受化疗并无高级别的循证医学证据。本指南推荐，初治卵巢癌患者术后除了ⅠA期和ⅠB期黏液性癌、低级别浆液性癌和G1卵巢子宫内膜样癌不需化疗，ⅠA期和ⅠB期透明细胞癌和G2卵巢子宫内膜样癌、ⅠC期黏液性癌、低级别浆液性癌和G1卵巢子宫内膜样癌、ⅠC1期透明细胞

癌可选择化疗或观察外，其他患者术后均需接受化疗。

2. 化疗基本原则

卵巢癌是化疗敏感肿瘤，以铂类为基础的联合化疗是推荐的一线方案，应按照指南规范进行多疗程的含铂联合化疗。对不同分期和组织学类型的卵巢肿瘤通常按首选、其他推荐和特定情形可选用的方案进行选择，不主张其他推荐化疗作为首选使用。对于卵巢癌治疗应鼓励患者参与临床试验。在进行化疗之前，应首先确保患者器官功能和机体状态正常。告知患者有多种化疗方式可供选择，包括静脉化疗、静脉联合腹腔化疗以及临床试验。告知联合静脉和腹腔化疗的毒性大于单纯静脉化疗，骨髓抑制、肾脏毒性、腹痛、神经毒性、消化道毒性、代谢系统毒性和肝脏毒性的发生率和（或）严重程度会更明显。选择顺铂腹腔化疗和紫杉醇腹腔化疗/静脉化疗的患者需注意肾功能，后者需对腹腔化疗/静脉化疗方案的进行性加重的毒性有良好的耐受性，同时不能存在化疗过程中会明显恶化的内科疾病（如既往存在神经病变）。每次使用顺铂前后都必须进行水化，通过足够的静脉补液来降低肾毒性。化疗期间，应密切监测患者不良反应，并对任何可能的并发症进行治疗，化疗药物不良反应是常见的，有时甚至是致命的，医师必须详细了解化疗药物不良反应的临床表现，熟悉化疗反应的处理方法。每一疗程化疗结束后，须对患者进行仔细检查以明确是否存在骨髓抑制、脱水、电解质

紊乱、重要器官毒性反应（如肝脏和肾脏）和其他毒性反应。根据出现的毒性和治疗目标适当降低和调整化疗剂量。

3. 化疗方案及疗程

自从铂类和紫杉类药物问世之后，化疗药再无后来者能够超越它们在卵巢癌中的疗效。TC 方案（紫杉醇 / 卡铂）已成为上皮性卵巢癌一线化疗的金标准且从未被超越^[121]。尽管出现了脂质体多柔比星、白蛋白紫杉醇等新药，或改变了用药方法如腹腔化疗或剂量密集型周疗，取得的临床效果也只是等效或者疗效稍优但因为毒副反应大而不能广泛推广。TC 方案近年来已成为癌肉瘤和恶性性索间质肿瘤的初始化疗首选方案，进一步巩固了 TC 方案在卵巢癌治疗中的引领地位。

20 世纪 90 年代初至 21 世纪初，GOG-111 和 OV-10 研究均显示，紫杉醇联合顺铂方案治疗上皮性卵巢癌的 PFS 和 OS 均优于环磷酰胺联合顺铂方案，奠定了紫杉醇在上皮性卵巢癌化疗中的地位，紫杉醇联合顺铂方案成为当时晚期上皮性卵巢癌化疗的一线方案^[122-124]。随后进行的 GOG-158 研究显示，紫杉醇联合卡铂方案与紫杉醇联合顺铂方案相比，PFS 和 OS 差异无统计学意义，但紫杉醇联合卡铂方案的副作用更小，对患者生活质量影响的差异有统计学意义，卡铂组的耐受性和生活质量更好^[125]，这些发现促使紫杉醇联合卡铂方案成为晚期上皮性卵巢癌的一线化疗方案并延续至今。

随后，GOG-0182 研究中探索了 TC 方案中加入第 3 种化

疗药物是否改善预后，分别加入吉西他滨、多柔比星和托泊替康，结果显示并未能改善 PFS 和 OS，且血液学毒性明显增加^[126]。JGOG3016 研究显示，与标准 TC 3 周治疗方案相比，紫杉醇剂量密集方案（紫杉醇 80 mg/m² 每周）能显著提高 PFS 和 OS，但同时 3 ~ 4 级贫血发生率显著增加^[127]。随后的 GOG-0262 研究得出了相反结论，与 TC 方案相比，紫杉醇密集方案未能改善 PFS 和 OS。MITO-7 研究显示，紫杉醇联合卡铂周疗方案 [紫杉醇 60 mg/m²，卡铂（AUC 2）] 未能改善 PFS 和 OS，但血液和神经系统副作用发生率下降^[128]。

一项多西他赛联合卡铂（DC）对比 TC 方案的研究显示，DC 组的 PFS 和 TC 方案类似，但发生 3 ~ 4 级中性粒细胞减少和并发症的比例更高^[129]。脂质体多柔比星联合卡铂（AC）对比 TC 方案的 MITO-2 研究结果显示^[130]，AC 组与 TC 方案组具有相似的疗效但副作用不同。

经过 20 余年的临床实践，紫杉醇联合卡铂 3 周治疗方案仍然是初治上皮性卵巢癌的一线首选化疗方案，其他一线方案均未被证实有更好的疗效。本指南推荐的初诊晚期上皮性卵巢癌首选化疗方案仍是紫杉醇 175 mg/m² 联合卡铂（AUC 5 ~ 6）3 周治疗（TC 方案），将紫杉醇剂量密集方案和紫杉醇联合卡铂周疗方案作为替代推荐方案。

多项临床研究比较了静脉化疗和腹腔化疗的效果。三项较大的随机试验（ $n > 400$ 例）对初次手术后残留病变 1 cm

或以下新诊断的Ⅲ期患者，采用类似药物比较 IV 方案与 IP/IV 方案，结果显示 IP/IV 化疗可改善 PFS 和（或）OS^[131-133]。对 GOG-114 和 GOG-172 数据的汇总分析也表明，IP/IV 方案与腹腔复发风险降低有关，长期随访（> 10 年）发现 PFS 和 OS 均有获益，并且每增加一个周期的腹腔化疗，生存随之改善。但这些研究也表明，IP/IV 给药显著增加血液系统毒性和某些非血液学毒性（如胃肠道和代谢毒性、肾毒性、腹痛、神经系统毒性、感染、疲劳）的风险。但相对于 OS 获益，这些风险也是可以接受的。基于上述研究结论，对于满意减瘤Ⅲ期患者建议行 IP/IV 化疗方案；I 期或Ⅳ期疾病不建议行腹腔化疗；满意减瘤的Ⅱ期疾病患者也可以接受腹腔化疗。

化疗周期数关系到患者的生存结局和化疗毒性反应，是在两者中实现平衡的关键。卵巢癌初始化疗疗程数的推荐应依据分期和病理类型。指南推荐的初始静脉化疗方案大都来自 6 个疗程的随机对照试验，部分研究虽然超过了 6 个疗程，但是横向对比并没有发现其效果优于 6 个疗程。增加疗程数并未改善生存，且发生 3~4 级白细胞减少的比例升高。GOG-157 研究比较了 3 个疗程和 6 个疗程的 TC 方案在 I~Ⅱ期上皮性卵巢癌中的疗效，疗程数并不影响 PFS 和 OS，但是 6 个疗程的毒性反应更大^[134]。在长期随访后发现接受 6 个疗程化疗能显著改善高级别浆液性患者的 PFS。但是在其他的病理类型并没有观察到相同的效果，疗程数并不影响任何亚组

OS^[135]。基于以上研究结果，本指南推荐 I 期高级别浆液性癌患者接受 6 个疗程初始化疗，其他病理类型患者接受 3 个疗程、Ⅱ~Ⅳ期所有病理类型患者推荐 6 个疗程。

高龄（≥ 70 岁）和（或）有合并症的患者可能难以耐受联合化疗，往往导致在治疗完成之前停药。年龄 70 岁或以上接受 TC 方案出现中性粒细胞减少性发热、贫血、腹泻、血栓栓塞事件或高血压（与贝伐珠单抗相关）的风险更高。故而建议对于一般状态差、有内科合并症、> 70 岁患者可以选择紫杉醇 135 mg/m² 联合卡铂（AUC 5），或小剂量紫杉醇（60 mg/m²）联合卡铂（AUC 2）周疗方案。

4. 新辅助化疗

晚期卵巢癌患者行 NACT 前应尽可能获得组织学证据，依据病史，结合妇科检查、影像学检查、血清肿瘤标志物检测、腹腔镜手术探查等综合评估，同时注重兼顾患者体能状态。如果无法获取组织样本，可以采用腹水或胸腔积液的细胞病理学检查联合 CA12-5/CEA > 25 进行诊断。虽然可以通过包括微创技术等各种方法获得组织进行病理学检查，仍应首先考虑腹腔镜评估以确定肿瘤切除的可行性，因为后者可以准确评估是否可以实现满意的肿瘤细胞减灭。

所有推荐用于Ⅱ~Ⅳ期高级别浆液性癌常规治疗的静脉方案（即 PDS 术后化疗）均可用于 NACT。推荐 IDS 前进行 3~4 个周期的 NACT 后由妇科肿瘤专家对患者进行评估，以确定获

得满意减瘤的可能性。有反应且有可能获得满意肿瘤细胞减灭的患者应进行 IDS。3 ~ 4 个周期 NACT 后病情稳定的患者可以 IDS，也可考虑增加 NACT 周期治疗（至总周期 ≥ 6 个周期），然后重新评估以确定是否进行 IDS 或转而按照持续性 / 复发性疾病治疗。对于治疗有效并有可能达到缓解的患者（如 CA12-5 持续下降），通常保留 6 个周期后继续接受治疗的选择。NACT 期间出现疾病进展的患者应转为持续性 / 复发性疾病的治疗。大多数评估 NACT 方案的临床试验在 IDS 后使用至少 3 个周期的辅助化疗，或总周期数应到达 6 ~ 8 个周期^[102-106]。因此无论接受了多少个 NACT 周期，IDS 后始终应进行辅助化疗。对于 IDS 的患者，建议至少进行 6 个周期的治疗，IDS 后至少接受 3 个周期的辅助治疗。在 IDS 之前，如果考虑进行后续腹腔灌注化疗，应建议患者放置输液港。建议顺铂 / 紫杉醇和卡铂 / 紫杉醇腹腔灌注 / 静脉输注方案可作为 IDS 患者术后治疗的选择。

5. 腹腔热灌注化疗

晚期卵巢癌患者即使接受了充分的减瘤和规范术后化疗，绝大多数仍会复发并最终死于恶性肠梗阻。术后盆腹腔残留微小转移灶和游离肿瘤细胞是复发的根源。系统性静脉化疗给药虽然可以最大限度清除残余肿瘤细胞，但腹膜屏障会限制化疗药物在腹腔内的弥散能力。腹腔热灌注化疗（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC）是一种将化疗药物注入

加热溶液中，灌注至整个腹腔的技术，是近年出现的清除腹腔内播散性肿瘤的重要手段。

《新英格兰医学杂志》在 2018 年报道了首个 HIPEC 用于初治晚期卵巢癌的多中心随机对照临床试验 OVHIPEC^[136]。研究纳入接受过 3 周期 NACT 的 FIGO III 期患者，试验组接受 IDS 和大剂量顺铂（ 100 mg/m^2 ）的 HIPEC，对照组仅接受 IDS。结果显示试验组的中位无进展生存期（median progression free survival, mPFS）和中位生存期（median overall survival）mOS 分别延长了 3.5 个月和 11.8 个月，两组不良事件发生率和生活质量差异无统计学意义。基于该研究，NCCN 和 FIGO 等国际指南推荐接受 NACT 的 FIGO III 期卵巢癌患者在 IDS 后按照 OVHIPEC 方案使用大剂量顺铂（ 100 mg/m^2 ）进行 HIPEC 治疗。2023 年 ASCO 大会上 OVHIPEC 十年随访结果显示 IDS 联合 HIPEC 可改善患者 PFS 和 OS，随着时间延长 HIPEC 降低晚期卵巢癌患者复发和死亡风险的作用持续存在且愈加稳健。

目前我国学者正在开展 HIPEC 系列临床研究，主张我国 FIGO III ~ IV 期接受 NACT 的卵巢癌患者，在 IDS 后进行 HIPEC（60 ~ 90 分钟， $41 \sim 43 \text{ }^\circ\text{C}$ ），后续治疗不使用贝伐珠单抗的患者，可使用顺铂单药最大给药剂量为 85 mg/m^2 ；后续治疗需要联合贝伐珠单抗的患者，可使用顺铂单药最大给药剂量为 70 mg/m^2 。同时不建议将顺铂总剂量分割后多次通过

HIPEC 给药。HIPEC 中使用紫杉醇联合顺铂可取得更好的疗效，用药方法为紫杉醇 175 mg/m^2 （第 1 天）、顺铂 75 mg/m^2 （第 2 天），如果患者后续治疗需要使用贝伐珠单抗，顺铂剂量为 70 mg/m^2 。如果患者既往有紫杉醇过敏史，或合并糖尿病、神经系统传导功能障碍、心脏病，HIPEC 中可用多西他赛代替紫杉醇；用药方案为多西他赛 75 mg/m^2 （第 1 天）、顺铂 75 mg/m^2 （第 2 天），如果患者后续治疗需要使用贝伐珠单抗，顺铂剂量为 70 mg/m^2 。使用顺铂进行 HIPEC 时建议使用硫代硫酸钠降低肾损伤风险。对于支持对症治疗，推荐接受顺铂 HIPEC 的患者联用 5-HT3 受体阻滞剂 + 地塞米松 + NK1 受体阻滞剂预防呕吐^[137]。

目前世界各医疗中心 HIPEC 技术标准差异大且疗效的评估有一定的偏差，HIPEC 与手术、化疗、靶向治疗等的联合将为晚期卵巢癌患者的治疗带来希望，更多相关研究的开展有望提高 HIPEC 的技术标准化、剂量合理化的实施。

6. 化疗联合贝伐珠单抗

根据 ICON-7 和 GOG-218 研究的结果，初诊晚期上皮性卵巢癌优选化疗方案为 TC 方案联合贝伐珠单抗之后贝伐珠单抗维持。ICON-7 研究显示，加入贝伐珠单抗 7.5 mg/kg 后，较 TC 方案组相比 PFS 改善，但 OS 未改善。在高风险患者中（IV 期、无法手术的 III 期和肿瘤细胞减灭术后残余病灶 $> 1 \text{ cm}$ 的 III 期），PFS 和 OS 均有获益^[138]。GOG-218 结果显示，加入贝伐珠单抗（第 2 周期开始加入 15 mg/kg ）后，较 TC 方案

组相比 PFS 有获益，mPFS 延长 3.8 个月，OS 无获益^[122]。对 GOG-218 人群进行亚组分析显示，有腹水的晚期卵巢癌患者中使用贝伐珠单抗 PFS 和 OS 均有获益，mPFS 延长 4.8 个月，mOS 延长 3.4 个月。另一个亚组分析结果显示在 IV 期卵巢癌患者中使用贝伐珠单抗，OS 有获益^[123]。综上所述，晚期上皮性卵巢癌患者初始化疗中使用贝伐珠单抗的优势人群为：IV 期、无法 PDS 手术的 III 期、III C 期术后有残余病灶，术前有大量腹水者。此外，基因检测无 *BRCA* 突变且 HRD 阴性的晚期上皮性卵巢癌患者，亦可考虑使用贝伐珠单抗联合化疗及维持治疗。如果化疗阶段联合贝伐珠单抗，维持治疗阶段必须继续使用贝伐珠单抗才有获益。

贝伐珠单抗也有研究用作新辅助治疗方案的一部分。GEICO 1205/NOVA 和 ALTHALYA 研究发现加用贝伐珠单抗并不增加 NACT 的毒性，但也不能改善 NACT 的完全缓解率和满意减瘤率，而对 PFS 和 OS 的影响目前暂无证据^[139]。因为可能会影响术后愈合，IDS 之前应慎用含有贝伐珠单抗的方案。对于手术患者，慎重推荐贝伐珠单抗用于新辅助化疗（3 类推荐）。新辅助化疗中应用贝伐珠单抗需在停药 4 ~ 6 周后行 IDS，而且如果术后 4 周内开始化疗，第一疗程可以不用贝伐珠单抗，以避免影响伤口愈合。

7. 化疗敏感性评估

2013 年由法国的 You 等提出的 KELIM 评分，是基于化疗开始后头 100 天的纵向 CA12-5 动态改变，模拟的 CA12-5 消

除速率常数 K (the modeled CA12-5 ELIMination rate constant K, KELIM)；这是一项有可能预测肿瘤原发性化疗敏感性的潜在指标。该参数使用开始第一周期化疗后的前 100 天内每个周期检测的 CA12-5 值加以计算（从第一个治疗日开始算起的治疗期间内至少 3 个数值），对 PFS 和 OS 而言，呈现出很强的独立以及可以重复的预后价值^[140-141]。如果所计算的 KELIM 评分 ≥ 1 ，则为良好（对化疗敏感）；如果 KELIM 评分 < 1 ，则视为不良（对化疗不敏感）。记录好化疗期间 CA12-5 的值，在网址 <http://www.biomarker-kinetics.org/CA-125-neo> 上可以直接算出。

8. 化疗监测

所有化疗方案都有不同的毒性特征。多西他赛 / 卡铂方案与中性粒细胞减少的风险增加有关；静脉注射紫杉醇 / 卡铂方案与感觉异常等周围神经病变的风险增加有关；剂量密集紫杉醇与贫血风险增加和生活质量降低有关。目前尚没有任何药物可以预防化疗引起的周围神经病变。在整个治疗过程中都应评估化疗的毒性反应，并监测可能发生的短期和长期并发症。

对于已完成 I 期疾病初始治疗（手术 ± 辅助全身治疗）的患者应监测复发情况。对于 II ~ IV 期疾病患者，完成术后辅助化疗后，建议根据临床指征进行影像学检查，以确定疾病程度（完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展）。推

荐胸部 / 腹部 / 盆腔 CT、MRI、PET/CT 或 PET（颅底至大腿中部）。除非有禁忌证，所有成像均应使用造影剂进行。达到完全缓解或部分缓解的患者可继续接受维持治疗；疾病稳定和疾病进展可考虑症状管理和支持治疗，如适用，可转诊进行姑息治疗。

八、复发治疗

（一）复发性卵巢癌

20 多年来，伴随手术水平的提高以及以紫杉醇 / 卡铂为基础的化疗和维持治疗的规范应用，卵巢癌的预后有明显改善，但是晚期卵巢癌患者的 5 年生存率仍不足 30%，而且 70% 的患者会出现复发。目前复发性卵巢癌一般是指卵巢癌经初次治疗后达到完全缓解，停用化疗再次发现病灶的患者。复发可以发生在初次治疗缓解以后的任何时间，常发生于初始治疗结束后 2 ~ 3 年内。患者可以再次出现腹胀和腹部不适等症状，常伴有不等量的腹水。病情严重的复发患者也可根据复发的部位不同而出现相应的症状，如侵犯膀胱出现血尿、侵犯直肠出现便血、侵犯输尿管出现肾盂积水等。

根据患者对铂的敏感性和复发间隔将肿瘤复发分为铂敏感复发和铂耐药疾病。铂敏感复发指前线接受以铂类药物为

基础的化疗后达到完全或部分缓解，停用含铂化疗 6 个月及以下的疾病复发^[142-143]。铂耐药疾病包括铂耐药复发和持续性疾病。铂耐药复发指前线接受以铂类药物为基础的化疗后达到完全或部分缓解，停用含铂化疗 6 个月以内的疾病复发。一线治疗后无间隙复发，或连续两种化疗方案后肿瘤仍进展，没有临床获益的称难治性卵巢癌。持续性疾病（persistent disease），即疾病未控状态，指前线接受以铂类药物为基础的化疗后肿瘤未达到临床缓解，仍进展或稳定，疾病持续状态还需要明确包括第一次手术残留部位的进展或稳定。铂耐药患者临床一般预后不良^[144]，肿瘤进展通常以 RECIST 来定义^[145-146]。对于这部分患者，本指南建议的治疗方案包括临床试验，非铂类化疗，靶向、免疫、内分泌治疗，包括姑息性手术在内的对症支持治疗。参加临床试验来确定哪些药物对患者可能获益较大^[147]。这些患者对于初始化疗是耐药的，故而再次治疗一般不推荐使用含铂类化疗方案，但改变紫杉醇的给药方案可能使患者再次获益^[148]。

“生化复发”即经治疗后达临床完全缓解，在常规监测和随访期间 CA12-5 等肿瘤标志物水平升高，但没有出现复发迹象如盆腔疼痛、腹胀、肠梗阻等，同时胸部 / 腹部 / 盆腔 CT 和其他盆腔检查结果均为阴性。应谨慎看待“生化复发”的概念，当 CA12-5 进行性升高，符合 GCIG 标准诊断的疾病进展或复发时，应在 2 周内采取影像学检查，必要时行 PET/

CT 检查评估，尤其重视 PARPi 治疗后 CA12-5 显著波动，但仍然在正常范围内的肿瘤复发，“生化复发”会对此类新的复发特征产生误导。如果是从未接受过化疗（即初始化疗）的患者，应当将其当作首诊患者处理，进行适当的影像学检查和评估是否可行肿瘤细胞减灭术。

GCIG 标准：对于一线治疗后的患者，通过以下血清 CA12-5 渐进性连续升高的标准来界定肿瘤进展或复发：

① CA12-5 治疗前升高且 CA12-5 正常的患者必须至少相隔 1 周 2 次显示 CA12-5 \geq 正常上限的 2 倍；或② CA12-5 治疗前升高（从未恢复正常）的患者必须在间隔至少 1 周的 2 个时间点显示 CA12-5 \geq 最低点 2 倍；或③ CA12-5 治疗前在正常范围内的患者必须至少相隔 1 周 2 次显示 CA12-5 \geq 正常上限的 2 倍。

（二）复发性卵巢癌的治疗

复发性卵巢癌的治疗是指在卵巢癌复发后，通过药物治疗、手术、放疗或其他治疗方式，以去除或减轻患者的肿瘤负荷、控制症状、延长生存时间或提高生活质量。研究表明，CA12-5 升高立即予以化疗并无获益^[149]。对于具有复发手术条件的医院和依从性较好的患者，符合 GCIG 标准诊断的疾病进展或复发时，应在 2 周内采取影像学检查，必要时行 PET/CT 评估，以充分评估二次肿瘤细胞减灭术的可行性^[150]。本指

南推荐的其他治疗方式包括：临床试验，延迟治疗（即观察直到临床症状出现）。

1. 复发后的药物选择

(1) 首选化疗方案

对于首次复发的铂敏感患者，建议以铂类为基础的联合化疗方案，共 6 个疗程，目前不推荐任何单一的治疗药物作为首选治疗方法，但可考虑其他复发治疗方案^[151]。考虑到药物的毒性反应和（或）疗效，推荐首选的方案和药物参见流程图“铂敏感复发上皮性卵巢癌/输卵管癌/原发性腹膜癌的全身治疗（本书第 35 页）”。

对铂敏感复发肿瘤，首选的化疗联合方案包括卡铂/紫杉醇^[143]、卡铂/脂质体多柔比星^[152]、卡铂/紫杉醇周疗^[153]、卡铂/白蛋白紫杉醇（用于紫杉烷超敏反应）、卡铂/多西他赛^[154]、卡铂/吉西他滨（已证明可延长 PFS）^[155]、顺铂/吉西他滨^[156]。没有肿瘤性肠梗阻、无其他禁忌证者建议加用贝伐珠单抗。对于不能耐受联合化疗的铂敏感患者，首选单药是卡铂或顺铂^[143]。

卡铂/脂质体多柔比星列为首选方案是基于最近的数据和专家组共识^[157-159]。卡铂/脂质体多柔比星与卡铂/紫杉醇疗效相当，但两者具有不同的毒性谱，卡铂/脂质体多柔比星导致的脱发和神经毒性较轻。紫杉醇超敏反应者可选用白蛋白紫杉醇替代。

对铂耐药复发肿瘤，首选非铂类药物（如多西他赛、口

服依托泊苷、吉西他滨、紫杉醇周疗 ± 培唑帕尼、脂质体多柔比星 ± 贝伐珠单抗、紫杉醇周疗 ± 贝伐珠单抗、拓扑替康 ± 贝伐珠单抗），通常使用单药序贯疗法。一项 II 期试验（MITO-11）评估了铂耐药或难治性晚期卵巢癌患者使用紫杉醇周疗 ± 培唑帕尼的疗效，数据显示，与单独使用紫杉醇相比，紫杉醇/培唑帕尼组延长 PFS（6.35 个月 vs. 3.49 个月， $P=0.0002$ ）^[160]。联合贝伐珠单抗化疗方案（AURELIA 试验）将在本节后面描述。对于铂耐药患者，联合疗法并不优于单一药物疗法。

下列药物的单药缓解率基本相近：托泊替康 20%；吉西他滨 19%；脂质体多柔比星 26%；口服依托泊苷 27%。对于铂耐药复发肿瘤，多西他赛的反应率为 22%，紫杉醇周疗为 21%^[148, 161-163]。姑息性化疗可以减轻铂耐药患者的症状。

(2) 其他潜在活性药物

其他潜在活性药物包括六甲蜜胺、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、纳米白蛋白紫杉醇（即白蛋白紫杉醇）、培美曲塞和长春瑞滨^[164-166]。奥沙利铂与顺铂和卡铂仅具有部分交叉耐药性，对顺铂、卡铂耐药者仍可选用奥沙利铂。此外，对细胞毒性化疗不耐受或没有反应的患者，可使用他莫昔芬或其他激素类药物，如芳香化酶抑制剂（如阿那曲唑和来曲唑）、醋酸亮丙瑞林或醋酸甲地孕酮^[167-169]。治疗铂耐药复发性卵巢癌需要

研发更多的新型药物。

(3) 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗几乎适用于所有的实体肿瘤，并不需要依赖肿瘤基因检测结果。在铂敏感或铂耐药复发的患者中贝伐珠单抗联合治疗和单药治疗都有效^[170]。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、肠穿孔、蛋白尿，禁用于有胃肠穿孔高风险的患者。对先前接受过贝伐珠单抗治疗的患者复发后再使用贝伐珠单抗（单药或联合）治疗的疗效数据有限。但如果患者对贝伐珠单抗在初始复发治疗时有效，则贝伐珠单抗可继续作为单药维持治疗直至疾病进展或出现不耐受的毒副反应。

早期的两项Ⅲ期随机对照临床研究AURELIA^[171-172]和OCEAN^[173-174]分别评估化疗联合贝伐珠单抗治疗复发性卵巢癌的疗效。AURELIA试验评估了在晚期铂耐药卵巢癌患者中，化疗药物（脂质体多柔比星、紫杉醇或拓扑替康）联合贝伐珠单抗，与不联合贝伐珠单抗的疗效比较。接受联合贝伐珠单抗化疗的患者，mPFS为6.7个月，而不联合组则为3.4个月（ $HR=0.48$ ；95% CI 0.38 ~ 0.60； $P=0.001$ ），mOS分别为16.6个月和13.3个月，OS无获益（ $HR=0.85$ ；95% CI 0.66 ~ 1.08； $P < 0.174$ ）。高血压和蛋白尿（ ≥ 2 级）在联合贝伐珠单抗组更常见。贝伐珠单抗组发生胃肠道穿孔的概率为2.2%。根据AURELIA的研究结果，铂耐药复发患者推荐以下联合化疗方案：紫杉醇周疗/贝伐珠单抗、脂质体多柔

比星/贝伐珠单抗和托泊替康/贝伐珠单抗。OCEANS研究评估了既往未接受过贝伐珠单抗治疗的铂敏感复发患者对卡铂/吉西他滨 ± 贝伐珠单抗的治疗效果。在OCEANS试验中，贝伐珠单抗组mPFS延长（12.4个月 vs. 8.4个月， $P < 0.0001$ ），但是最终生存分析亦未显示联合贝伐珠单抗组比不联合贝伐珠单抗组拥有更长的OS（33.6个月 vs. 32.9个月； $HR=0.95$ ； $P=0.65$ ）^[174]。在贝伐珠单抗组中有2名患者发生胃肠道穿孔，1名患者死于颅内出血。

GOG-0213研究评估了卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗联合方案治疗铂敏感复发性卵巢癌患者的疗效^[175]。贝伐珠单抗组mOS为42.2个月，无贝伐珠单抗组mOS为37.3个月，贝伐珠单抗组比无贝伐珠单抗组的mOS相对延长但无统计学差异。贝伐珠单抗组中有96%的患者发生过至少一次 ≥ 3 级的不良事件，而无贝伐珠单抗组的发生率为86%，最常见的是高血压、疲劳和蛋白尿。贝伐珠单抗组发生9例（3%）与治疗相关的死亡病例，而无贝伐珠单抗组发生2例（1%）与治疗相关的死亡病例。

基于以上研究，对于铂敏感复发性卵巢癌患者推荐采用化疗联合贝伐珠单抗治疗，有效者继续使用贝伐珠单抗维持治疗（1类推荐）。推荐贝伐珠单抗联合化疗用于铂耐药复发性卵巢癌的治疗（1类推荐）。

(4) 小分子酪氨酸激酶抑制剂

小分子酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，

TKI) 具有抗血管生成作用, 可显著抑制肿瘤生长。国产药物安罗替尼是一种多靶点的小分子 TKI, 对 VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit 等多个靶点具有良好的抑制效应, 多项临床研究表明, 安罗替尼联合治疗对卵巢癌展现出良好的抗肿瘤活性。一项安罗替尼联合尼拉帕利治疗铂耐药复发性卵巢癌患者的 II 期研究显示, 患者客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 50.0% (95% CI 33.8 ~ 66.2), 其中 1 例完全缓解, 19 例部分缓解, mPFS 和 mOS 分别为 9.2 个月 (7.4 ~ 11.9 个月) 和 15.3 个月 (13.9 个月 ~ NE), 26 例 (68%) 患者报告了与药物相关的 ≥ 3 级不良事件, 没有与治疗相关的死亡病例^[176]。另一项研究是安罗替尼联合贝莫苏拜单抗治疗铂耐药或难治性卵巢癌患者, ORR 为 47.1%, DCR 为 97.1%, mPFS 为 7.8 个月, mOS 尚未达到; PD-L1 阳性组的 ORR 为 25.0%, 阴性组为 92.9%; 与治疗相关的 ≥ 3 级不良事件发生率为 70.6%, 最常见的是高血压 (29.4%) 和掌足红肿综合征 (29.4%) (3 类)^[177]。

(5) PARP 抑制剂

PARP 抑制剂多用于铂敏感复发性卵巢癌患者经化疗后达到 CR 或 PR 后的维持治疗 [参见“维持治疗 (本书第 85 页)”相关内容]^[178]。既往 FDA 基于 SOLO-3 批准奥拉帕利用于既往接受过三线或三线以上化疗的 gBRCA 突变的卵巢癌患者, 基于 QUADRA 研究批准尼拉帕利用于治疗接受过三线或三线

以上化疗后的 HRD 阳性的卵巢癌患者。SOLO-3 研究中 ≥ 3 线化疗亚组分析提示, 奥拉帕利组、化疗组的 OS 分别为 29.9 个月 vs. 39.4 个月 ($HR=1.33$; 95%CI 0.84 ~ 2.18)。FDA 已撤回奥拉帕利后线适应证。尼拉帕利后线治疗的 QUADRA 研究为单臂设计, 无法提供对照比较的 OS 数据, 该适应证亦被 FDA 撤回。NCCN 指南随之将奥拉帕利、尼拉帕利后线治疗 BRCA 突变患者的推荐级别降为 3 类。中国 NMPA 未批准过奥拉帕利、尼拉帕利后线治疗适应证, 但鉴于国内临床实际的应用情况本指南参照 NCCN, 也仅仅做了 3 类推荐。目前国内 PARP 抑制剂氟唑帕利、帕米帕利获批用于复发性卵巢癌的治疗, 本指南作了 2B 类推荐。

1) 氟唑帕利: 氟唑帕利是中国首个原研 PARP 抑制剂。根据 FZOCUS-3 临床研究的结果^[179], 氟唑帕利获批既往经过二线及以上化疗的伴有胚系 BRCAm 的铂敏感复发性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者治疗的适应证。FZOCUS-3 研究显示, IRC 和研究者评估的 ORR 分别为 69.9% (95% CI 60.6 ~ 78.20) 和 70.8% (95% CI 61.5 ~ 79.0), mPFS 为 12.0 个月 (95% CI 9.3 ~ 13.9) 和 10.3 个月 (95% CI 9.2 ~ 12.0)。发生 ≥ 3 级的不良事件概率为 63.7% (72/113), 最常见的不良事件是贫血 / 血红蛋白降低, 与治疗相关的死亡病例为 1 例。

2) 帕米帕利: 帕米帕利是国产的 PARP 抑制剂。BGB-290-102 研究是一项评估帕米帕利在对铂类药物敏感或对铂类

药物耐药的、携有胚系 *BRCAl/2* 突变的晚期高级别、非黏液性上皮性卵巢癌（包括输卵管癌或原发性腹膜癌）患者中的有效性、安全性和耐受性的 II 期研究。研究结果显示，在纳入该试验的 82 名三线及以后铂敏感卵巢癌治疗中，基于独立评审委员会评估的 ORR 达到 64.6%，DCR 为 95.1%，mDOR 为 14.5 个月（95% *CI* 11.1 ~ NE），mPFS 为 15.2 个月（95% *CI* 10.35 ~ NE）。在纳入该试验的 19 名三线及以后铂耐药卵巢癌治疗中，基于独立评审委员会评估的 ORR 达到 31.6%，DCR 为 94.7%，mDOR 为 11.1 个月（95% *CI* 4.21 ~ NE），mPFS 为 6.2 个月（95% *CI* 4.11 ~ NE）。与其他 PARP 抑制剂相似，帕米帕利最常见不良反应为血液毒性， ≥ 3 级的血液学毒性中贫血发生率为 25.6%、中性粒细胞减少发生率为 23.1%、血小板计数下降发生率为 7.7%。非血液学毒性发生比例低， ≥ 3 级非血液学毒性中呕吐、食欲变差、恶心和疲乏的发生率均为 0。目前，帕米帕利被批准用于治疗既往接受过至少两线化疗、伴有 *gBRCA* 突变的晚期卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者。

（6）抗体偶联药物

抗体偶联药物（antibody drug conjugate, ADC）将小分子细胞毒性药物连接到单克隆抗体，通过抗体识别靶标，小分子细胞毒性药物得以定向运输至目标肿瘤细胞中，实现定向杀伤，其全身毒性较小。

FORWARD II 研究^[180]是一项评估索米妥昔单抗联合贝伐

珠单抗、卡铂、聚乙二醇化脂质体多柔比星、帕博利珠单抗或贝伐珠单抗 + 卡铂治疗叶酸受体 α 阳性晚期上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌成人患者的 I B 期 / II 期研究。在索米妥昔单抗联合贝伐珠单抗治疗叶酸受体 α 表达的铂耐药卵巢癌患者队列研究中，患者既往接受过 1 ~ 3 线系统治疗，共入组 94 例患者，52% 的患者既往治疗线数 ≥ 3 线，59% 的患者接受过贝伐珠单抗治疗。研究结果显示，患者 ORR 为 44%，mDOR 为 9.7 个月，mPFS 为 8.2 个月，并且无论叶酸受体 α 表达水平如何，以及既往是否接受过贝伐珠单抗治疗，患者均能从索米妥昔单抗联合贝伐珠单抗的方案中获益。

MIRASOL 研究^[181]是多中心、随机对照 III 期临床研究，旨在比较索米妥昔单抗和研究者选择的化疗在叶酸受体 α 高表达（ $\geq 75\%$ 的肿瘤细胞免疫组化显示 PS2+ 强度染色）的既往接受过 1 ~ 3 线治疗的铂耐药复发性卵巢癌患者中的疗效和安全性。与化疗相比，索米妥昔单抗降低 35% 的疾病进展或死亡风险（mPFS: 5.62 个月 vs. 3.98 个月；*HR*=0.65；*P* < 0.0001）和 33% 的死亡风险（mOS: 16.46 个月 vs. 12.75 个月；*HR*=0.67；*P*=0.0046）。FDA 已批准索米妥昔单抗用于叶酸受体 α 阳性、铂耐药复发的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的患者。

基于以上研究数据，本指南推荐索米妥昔单抗联合或不联合贝伐珠单抗可用于叶酸受体 α 阳性的铂耐药卵巢癌的后线治疗。

DESTINY-PanTumor 02^[182] 是评估德曲妥珠单抗（5.4 mg/kg

q3w) 在 HER-2 表达 (IHC 3+/2+) 晚期实体瘤患者中的疗效的 II 期多队列研究, 纳入患者既往接受过 ≥ 2 线治疗。结果显示, 总体患者的 ORR 为 37.1%, mDOR 为 11.3 个月, mPFS 为 6.9 个月, mOS 为 13.4 个月。其中, IHC 3+ 的患者获益更加明显, ORR 为 61.3%, mOS 长达 22.1 个月, mPFS 为 11.9 个月, mOS 为 21.1 个月。入组的 40 例卵巢癌患者的 ORR 为 45%, IHC 3+ 者达 63.6%。德曲妥珠单抗已获 FDA 批准, 用于治疗既往接受过全身治疗且没有令人满意的替代治疗方案的不可切除或转移性 HER-2 阳性 (IHC 3+) 成人实体瘤患者。

基于以上研究数据, 本指南推荐德曲妥珠单抗可用于 HER-2 阳性 (IHC 2+/3+) 铂耐药卵巢癌的后线治疗。

此外, 国内针对妇科肿瘤 HER-2 靶点的几款 ADC 正在临床试验中。

2. 复发后的手术治疗

对于经过较长无瘤间期 (≥ 6 个月) 后复发的患者 (临床复发或影像学复发), 可考虑行二次肿瘤细胞减灭术。关于复发性卵巢癌二次减瘤术是否获益的相关高级别证据研究有 3 项, 分别是 GOG-0213、DESKTOP III 和 SOC-1^[183-185]。GOG-0213 研究显示: 与非手术组相比, 手术组的 PFS、OS 无改善; 与非手术组相比, R0 组的 PFS 延长, OS 无延长。DESKTOP III、SOC-1 研究显示: 与非手术组相比, 手术组 PFS 显著获益。DESKTOP III 研究中 OS 亦有获益, 手术组的

mOS 为 53.7 个月, 非手术组为 46.0 个月 ($HR=0.75$; 95% CI 0.59 ~ 0.96; $P=0.02$); 彻底切除的患者结局最有利, mOS 为 61.9 个月。SOC-1 研究的 OS 分析显示^[186], 手术组的 OS 为 58.1 个月, 对照组为 52.1 个月 ($HR=0.80$; 95% CI 0.61 ~ 1.05; $P=0.109$)。总体上, 对照组中 35% 的患者在后续治疗中转为手术治疗。敏感性分析显示, 校正交叉手术治疗, HR 为 0.76 (95% CI 0.58 ~ 0.99)。在排除交叉率最高的中心后, 手术组较对照组的 OS 延长 21.0 个月。手术组中, 有 24 例 (13.2%) 患者在 60 个月以上仍然无复发存活, 而对照组中仅有 5 例 (0.6%)。SOC-1 研究结果显示, 铂敏感复发性卵巢癌患者中, 尽管手术在总人群中并未提高总生存, 但校正交叉后, 生存期有所延长, 且在专业中心和选定的患者群体中进行二次肿瘤细胞减灭术的有效性提供了有力支持。2022 年 GCIG 卵巢癌临床研究共识 (OCCC6) 将二次肿瘤细胞减灭术接受为铂敏感第一次复发性卵巢癌临床研究的标准治疗^[187]。

(1) 患者的选择

二次肿瘤细胞减灭术的患者筛选标准可参考德国 AGO 标准和基于国际多中心研究的 iMODEL 风险评分模型。除患者选择标准, 同时应评估手术中心条件。如经评估肿瘤可以完全切除, 在有条件的医院, 可行二次肿瘤细胞减灭术 + 含铂化疗。患者选择二次肿瘤细胞减灭术的指征目前趋于一致的意见是考虑使用经过验证的评分方法来评估二次肿瘤细胞减

灭术的适用，本指南建议使用 AGO 评分标准^[150]或 iMODEL 标准^[188]。AGO 评分标准包括：①初始手术肿瘤完全切除（若患者初始手术后残留肿瘤未知，初始诊断应为 FIGO I / II 期）。②患者身体状况良好（ECOG 体力评分 0）。③腹水 < 500 mL。若三项均符合，AGO 评分阳性，推荐行二次肿瘤细胞减灭术。iMODEL 标准包括：①肿瘤分期。②初始手术后残余病灶大小。③无疾病进展间期。④ ECOG 体力状态评分。⑤复发时 CA12-5 水平；⑥复发时是否有腹水。6 项指标总共 11.9 分，≤ 4.7 分为手术入选标准 [详见流程图“持续性疾病及复发的治疗（本书第 7 页）”] 。

（2）手术中心的选择

SCS 为极具复杂性和挑战性的手术，对术者的手术技能要求高，需由经验丰富的妇科肿瘤医师实施，并由多学科团队通力协作。独立完成该手术需要较长时间的学习曲线，尤其是需要具备上腹部手术的相关经验，在争取实现较高的肿瘤切除率的同时，保证较低的手术并发症发生率和围术期病死率。

九、维持治疗

维持治疗分为一线维持和二线及以上维持治疗。一线维持治疗是指对完成初始治疗，如手术和（或）化疗达到临床 CR 或 PR 的患者给予后续治疗以延长 PFS 和 OS；二线及以上

维持治疗是指初始化疗 6 个月以后的复发患者经过以铂类为基础的联合化疗或联合贝伐珠单抗治疗达到 CR 或 PR 后予以后续治疗，以推迟再次复发时间或降低复发风险。

目前，各种临床证据及国内外指南推荐用于卵巢癌一线维持治疗的药物治疗方案主要包括抗血管生成药物、PARP 抑制剂及抗血管生成药物与 PARP 抑制剂的联合方案。推荐用于二线维持治疗的药物主要包括抗血管生成药物和 PARP 抑制剂。

紫杉醇维持治疗和培唑帕尼（Pazopanib）维持治疗曾被考虑为一线治疗后的维持治疗选择，但基于最新的研究结果不再将其作为初次化疗后维持治疗的选择^[189-191]。

（一）维持治疗的药物概述

1. 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗作为首个投入使用的抗血管生成靶向药物，是一种人源化的 IgG1 型抗体，可以与血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）结合，防止其与内皮细胞上的受体结合，进而遏制肿瘤新生血管生成。该药还具有改善肿瘤血管结构的功能，使得化疗药物能更有效地渗透到肿瘤内部，增强治疗效果。在临床应用上，贝伐珠单抗是当前唯一被批准既可用于卵巢癌一线，也可用于复发后维持治疗的抗血管生成药物。

2. PARP 抑制剂

BRCA1/2 作为抑癌基因，可编码 DNA 同源重组过程中的关键功能蛋白，是维持人体基因组稳定性的核心基因。它们与同源重组修复（homologous recombination repair, HRR）途径的其他基因共同发挥作用，当这些基因发生变异或表观遗传修饰，可能会削弱细胞 DNA 受损后的修复功能，导致 HRR 功能缺失（HRD 状态），阻碍 DNA 双链断裂后的精确修复过程。在生理状态下，细胞发生 DNA 单链断裂时，可利用 PARP 酶介导的碱基切除修复（base excision repair, BER）机制来应对。然而，当 PARP 抑制剂介入肿瘤细胞环境后，PARP 酶的活性受阻，BER 路径受抑，造成复制进程受挫并诱导新的 DNA 双链断裂。此时，若肿瘤细胞同时存在 HRD，这些累积的双链断裂因无法通过 HRR 得到修复，便会与 PARP 抑制剂产生“合成致死”的协同作用，诱导肿瘤细胞走向凋亡^[192]。

截至目前，国际和国内均已批准数种 PARP 抑制剂，诸

如奥拉帕利、尼拉帕利、卢卡帕利及氟唑帕利，用于卵巢癌的维持治疗方案。在国内，奥拉帕利、尼拉帕利和氟唑帕利已明确获得了用于卵巢癌维持治疗的适应证许可，塞纳帕利（Senaparib）是一种我国自主研发的 PARP-1 和 PARP-2 抑制剂，在中国晚期卵巢癌患者一线含铂化疗后的单药维持治疗的随机、双盲、安慰剂对照 III 期研究（FLAMES）中显示，无论 BRCA 是否为突变状态，患者均可显著获益，预计将于 2024 年 12 月在我国上市，这将为晚期卵巢癌人群一线维持治疗提供新的选择。

（二）初始治疗后的维持治疗

1. 贝伐珠单抗用于初始治疗后的维持治疗

目前贝伐珠单抗获批可用作卵巢癌的维持治疗。含有贝伐珠单抗的一线维持治疗的临床研究详见表 4。

表 4 贝伐珠单抗用于卵巢癌初始治疗后维持治疗的临床研究及药物用法

研究名称	给药方案
ICON-7 ^[138, 193]	贝伐珠单抗 7.5 mg/kg, IV, q3w, 12 个周期
GOG-0218 ^[122]	贝伐珠单抗 15 mg/kg, IV, q3w, 22 个周期
PAOLA-1 ^[194]	贝伐珠单抗 15 mg/kg, IV, q3w, 直至疾病进展或不可耐受毒性或至多 15 个月
OVARIO ^[195]	贝伐珠单抗 15 mg/kg, IV, q3w, 直至疾病进展或不可耐受毒性或至多 15 个月

2011年，ICON-7研究初次披露的研究结果显示，相较于仅接受化疗的患者群体，接受了化疗与贝伐珠单抗联合治疗，并继续使用贝伐珠单抗作为维持治疗的患者，其疾病进展或死亡的风险降低了13%（mPFS：19.8个月 vs. 17.4个月； $HR=0.87$ ；95% CI 0.77 ~ 0.99），特别是在高风险患者亚群中（包括IV期患者及未进行手术或手术未能完全切除可见癌细胞——非R0切除的III期患者），这一风险降低了27%（mPFS：16个月 vs. 10.5个月； $HR=0.73$ ；95% CI 0.60 ~ 0.93）。2015年，ICON7研究的最终结果显示，总体患者的mOS无显著差异（58.0个月 vs. 58.6个月； $HR=0.99$ ；95% CI 0.85 ~ 1.14），但在高风险亚群中，死亡风险降低了22%（mOS：39.7个月 vs. 30.2个月； $HR=0.78$ ；95% CI 0.63 ~ 0.97）^[138, 193]。

GOG-218研究集中于IV期及未接受手术或手术未达到R0标准的III期高风险卵巢癌患者。2011年的初步数据显示，与单独化疗组相比，采取化疗与贝伐珠单抗联合并持续贝伐珠单抗维持治疗的患者，其疾病进展或死亡风险降低了28.3%（mPFS：14.1个月 vs. 10.3个月； $HR=0.717$ ；95% CI

0.625 ~ 0.824）。而2019年发布的GOG-218研究最终结果表明，两组患者的mOS无显著统计差异（mOS：43.4个月 vs. 41.1个月； $HR=0.96$ ；95% CI 0.85 ~ 1.09）^[122, 124]。GOG-218研究亚组分析显示，有腹水的晚期（IV期）卵巢癌患者使用贝伐珠单抗，PFS和OS均有获益。

综上所述，晚期高复发风险（IV期、未行手术以及手术未达R0的III期）的患者和（或）化疗反应性差的患者达到CR或PR后可序贯应用贝伐珠单抗维持治疗（1类推荐）；对晚期卵巢癌合并腹水者推荐应用化疗联合贝伐珠单抗初始治疗，达到完全缓解、部分缓解后序贯应用贝伐珠单抗维持治疗（2A类推荐）；对晚期低复发风险患者推荐应用化疗联合贝伐珠单抗初始治疗，达到CR、PR后序贯应用贝伐珠单抗维持治疗（2B类推荐）。

2. PARP抑制剂用于初始治疗后的维持治疗

卵巢癌初始治疗后维持治疗主要使用的PARP抑制剂及相关临床研究见表5^[178]。

表 5 卵巢癌初始治疗后维持治疗的 PARP 抑制剂及主要相关临床研究

临床试验名称	研究分组	PFS 结果			推荐等级及意见
		人群	3 年	HR (95% CI)	
SOLO-1 ^[196]	A 组 (n=260): 奥拉帕利 B 组 (n=131): 安慰剂	人群	3 年	HR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>BRCAl/2</i> 突变为 1 类推荐 • 奥拉帕利用于卵巢癌的维持治疗可使初治 <i>BRCAm</i> 患者的 PFS 显著延长
		总体 (所有 <i>BRCAl/2</i> 突变)	60% vs. 27%	0.30 (0.23 ~ 0.41)	
PAOLA-1 ^[194]	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	人群	中位数 (月)	HR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> • HRD 阳性 (无论有无 <i>BRCAl/2</i> 突变) 人群为 1 类推荐 • 奥拉帕利 + 贝伐珠单抗显著改善 HRD 阳性患者的 PFS (无论患者是否有 <i>BRCAl/2</i> 突变)
		总体	22.1 vs. 16.6	0.59 (0.49 ~ 0.72)	
		<i>BRCAl/2</i> 突变	37.2 vs. 21.7	0.31 (0.20 ~ 0.47)	
		<i>BRCAl/2</i> 野生型 / 未知	18.9 vs. 16.0	0.71 (0.58 ~ 0.88)	
		<i>BRCAl/2</i> 野生型 / HRD 阳性	28.1 vs. 16.6	0.43 (0.28 ~ 0.66)	
		HRD 阴性	16.6 vs. 16.2	1.00 (0.75 ~ 1.35)	
PRIMA ^[197]	A 组 (n=487): 尼拉帕利 B 组 (n=246): 安慰剂	人群	中位数 (月)	HR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>BRCAl/2</i> 突变和 <i>BRCAl/2</i> 野生型 / HRD 阳性为 1 类推荐 • <i>BRCAl/2</i> 野生型 HRD 阴性为 2A 类推荐 • 尼拉帕利在一线维持治疗中, 与安慰剂相比, 无论 HRD 状态如何, 可显著延长 PFS
		总体	13.8 vs. 8.2	0.62 (0.50 ~ 0.76)	
		HRD 阳性	21.9 vs. 10.4	0.43 (0.31 ~ 0.59)	
		<i>BRCAl/2</i> 突变	22.1 vs. 10.9	0.40 (0.27 ~ 0.62)	
		<i>BRCAl/2</i> 野生型 / HRD 阳性	19.6 vs. 8.2	0.50 (0.31 ~ 0.83)	
		HRD 阴性	8.1 vs. 5.4	0.68 (0.48 ~ 0.94)	

续表

临床试验名称	研究分组	PFS 结果			推荐等级及意见
		人群	中位数 (月)	HR (95% CI)	
PRIME ^[198]	A 组 (n=255): 尼拉帕利 B 组 (n=129): 安慰剂	人群	中位数 (月)	HR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> • BRCA1/2 突变和 BRCA1/2 野生型 /HRD 阳性为 1 类推荐 • BRCA1/2 野生型 /HRD 阴性为 2A 类推荐 • 中国人群: 尼拉帕利在一线维持治疗中, 与安慰剂相比, 可显著延长 PFS, 无论 HRD 状态如何
		总体	24.8 vs. 8.3	0.45 (0.34 ~ 0.60)	
		HRD 阳性	NR vs. 11	0.48 (0.34 ~ 0.68)	
		BRCA1/2 突变	NR vs. 10.8	0.40 (0.23 ~ 0.68)	
		BRCA1/2 野生型 / HRD 阳性	24.8 vs. 11.1	0.58 (0.36 ~ 0.93)	
		HRD 阴性	16.6 vs. 5.5	0.41 (0.22 ~ 0.75)	
OVARIO ^[195]	A 组 (n=105): 尼拉帕利 + 贝伐珠单抗	人群	中位数 (月)	HR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> • HRD 阳性 (无论有无 BRCA 突变) 人群为 2A 类推荐 • HRD 阴性人群为 2B 类推荐
		总体	19.6	16.5 ~ 25.1	
		HRD 阳性	28.3	19.9 ~ NE	
		BRCA1/2 突变	NE	19.3 ~ NE	
		BRCA1/2 野生型 / HRD 阳性	28.3	12.1 ~ NE	
		HRD 阴性	14.2	8.6 ~ 16.8	
FZOCUS-1 ^[199]	A 组 (n=269): 氟唑帕利 B 组 (n=136): 安慰剂	人群	中位数 (月)	HR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> • BRCA1/2 突变为 1 类推荐 • BRCA1/2 野生型 /HRD 阳性为 2A 类推荐 • BRCA1/2 野生型 /HRD 阴性为 2B 类
		总体	NR vs. 11.1	0.49 (0.37 ~ 0.67)	
		BRCA1/2 突变	NR vs. 14.9	0.40 (0.22 ~ 0.73)	
		BRCA1/2 野生型	25.5 vs. 8.4	0.53 (0.37 ~ 0.75)	

临床试验名称	研究分组	PFS 结果			推荐等级及意见
		人群	中位数 (月)	HR (95% CI)	
FLAMES ^[200]	A 组 (n=271): 塞纳帕利 B 组 (n=133): 安慰剂	总体	NR vs. 13.6	0.43 (0.32 ~ 0.58)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>BRCA</i> 突变为 2A 类推荐 • <i>BRCA1/2</i> 野生型 /HRD 阳性为 2B 类推荐
		<i>BRCA1/2</i> 突变	NR vs. 15.6	0.46 (0.24 ~ 0.76)	
		<i>BRCA1/2</i> 野生型	NR vs. 12.9	0.43 (0.30 ~ 0.61)	
		<i>BRCA1/2</i> 野生型 /HRD 阳性	NR vs. 12.9	0.30 (0.15 ~ 0.60)	
		HRD 阴性	27.1 vs. 19.5	0.74 (0.36 ~ 1.54)	

奥拉帕利单药一线维持治疗 *BRCAwt*/HRD 阳性卵巢癌的中国人真实世界研究共纳入 50 例新诊断 III ~ IV 期^[201] 的 *BRCAwt*/HRD 阳性卵巢癌患者, 结果显示主要研究终点 1 年 PFS 率为 75.2% (95% CI 63.4 ~ 89.2), 次要研究终点 mPFS 率为 21 个月 (95% CI 13.8 ~ 28.2), mOS 数据未成熟。研究结果表明, 奥拉帕利单药一线维持治疗 *BRCAwt*/HRD 阳性晚期卵巢癌患者有效且安全, 为这部分患者提供了一个新的治疗选择。本指南对奥拉帕利用于 *BRCA1/2* 野生型 /HRD 阳性卵巢癌患者的一线维持为 2B 类推荐。

3. 贝伐珠单抗 +PARP 抑制剂用于初始治疗后的维持治疗

(1) 贝伐珠单抗 + 奥拉帕利

PAOLA-1 研究为 III 期随机对照临床试验, 其目标在于评估作为维持治疗方案的奥拉帕利与贝伐珠单抗持续 15 个月

联用与仅使用贝伐珠单抗维持治疗的效果与安全性。研究结果显示, 对于 *BRCA* 突变的患者, 奥拉帕利联合贝伐珠单抗显著降低了 69% 的疾病进展或死亡风险 (mPFS: 37.2 个月 vs. 21.7 个月; $HR=0.31$; 95% CI 0.20 ~ 0.47)。而对于 *BRCA* 野生型但 HRD 阳性的患者, 这一风险降低了 57% (mPFS: 28.1 个月 vs. 16.6 个月; $HR=0.43$; 95% CI 0.28 ~ 0.66)。然而, 对于 *BRCA* 野生型、HRD 阴性或状况不明的患者, 两组间的疾病进展或死亡风险没有明显区别 (mPFS: 16.9 个月 vs. 16.0 个月; $HR=0.92$; 95% CI 0.72 ~ 1.17)。由此可见, 奥拉帕利与贝伐珠单抗的联合维持治疗为 *BRCA* 突变或 HRD 阳性的患者带来了显著的益处^[197]。

本指南推荐奥拉帕利与贝伐珠单抗的联合维持治疗用于 *BRCA* 突变或 HRD 阳性卵巢癌患者的一线维持治疗。

(2) 贝伐珠单抗 + 尼拉帕利

OVARIO 研究入组晚期卵巢癌患者，这些患者在接受了一线含铂化疗结合贝伐珠单抗治疗后，进一步采用尼拉帕利联合贝伐珠单抗作为维持治疗的 II 期单臂临床试验。该研究接纳了 105 名患者，其中 63% 接受了新辅助化疗，28% 的患者带有 *BRCA* 突变，47% 为 HRD 阳性。治疗采用了个体化剂量策略，大多数（78%）患者初始剂量设为 200 mg，中位随访周期达到了 28.7 个月，全体患者的 mPFS 为 19.6 个月。具体到不同生物标志物状态的亚组分析，HRD 阳性患者的 PFS 率在 18 个月和 24 个月时分别为 76% 和 63%；相比之下，HRD 阴性患者对应的 PFS 率分别为 47% 和 42%；而对于 HRD 状

态未知的患者，对应的 PFS 率分别为 56% 和 50%。进一步细分，*BRCA* 突变患者、*BRCA* 野生型且 HRD 阳性患者、HRD 阴性患者以及 HRD 状态未知患者的 mPFS 数据分别为 NR、28.3 个月、14.2 个月和 12.1 个月。这项研究的初步结论指出，将尼拉帕利与贝伐珠单抗联合应用于一线维持治疗中，能够为患者带来积极的治疗效益^[202]。

4. PARP 抑制剂应用的具体方案推荐

本指南根据患者生物标志物状态和初始化疗是否联合使用贝伐珠单抗的不同，对一线维持治疗的 PARP 抑制剂有不同的推荐，详见“初始治疗后维持治疗（本书第 5 页）”。

本指南对 PARP 抑制剂一线维持治疗应用的详细方案见表 6。

表 6 PARP 抑制剂一线维持治疗方案

治疗	奥拉帕利	尼拉帕利	氟唑帕利
给药途径	口服	口服	口服
用法	300 mg, 2 次 / 日	300 mg 或 200 mg, 1 次 / 日 ¹	150 mg, 2 次 / 日
用药前评估	肿瘤标志物和影像学评估（有其他远处转移者酌情评价该处转移灶），为后续评价疗效提供基线情况		
起始时间	化疗结束后患者经过评估达到部分缓解或完全缓解，血常规恢复正常后尽早开始用药，一般在化疗结束后 4 ~ 8 周		
停药时间	一线维持治疗持续使用 2 年（奥拉帕利、氟唑帕利） ² /3 年（尼拉帕利）；或出现疾病进展；或对药物不耐受		

注：¹基线体重 ≥ 77 kg 且血小板计数 $\geq 150 \times 10^9/L$ 者起始剂量为 300 mg, 1 次 / 日，其余患者起始剂量为 200 mg, 1 次 / 日。

²两年治疗后，完全缓解（影像学无肿瘤证据）的患者应停止治疗，影像学显示有肿瘤且临床医师认为患者能从持续治疗中进一步获益的情况下可以继续治疗超过 2 年。

（三）复发性卵巢癌的维持治疗

1. 贝伐珠单抗用于复发性卵巢癌的维持治疗

含有贝伐珠单抗的铂敏感复发性卵巢癌维持治疗方案见表 7。

表 7 贝伐珠单抗用于铂敏感复发性卵巢癌维持治疗的临床研究

研究名称	给药方案
OCEANS ^[203] GOG-0213 ^[175]	贝伐珠单抗 15 mg/kg, IV, q3w, 直至疾病进展或不可耐受毒性

对于铂敏感的复发性卵巢癌，OCEANS^[173] 和 GOG-0213^[175] 两项 III 期临床试验证明了化疗联合贝伐珠单抗的疗效。OCEANS 研究中，化疗联合贝伐珠单抗治疗组相比单纯化疗组，mPFS 从 8.4 个月提升至 12.4 个月 ($HR=0.484$; $95\%CI$ 0.388 ~ 0.605)，OS 相近。GOG-0213 研究也显示，联合治疗组的 PFS 和 OS 均优于单纯化疗组。此外，MITO16B^[204] 研究表明，与单纯化疗对照组相比，贝伐珠单抗联合化疗 + 贝伐珠单抗序贯治疗组可降低患者 49% 疾病进展或死亡风

险 (mPFS: 11.8 个月 vs. 8.8 个月; $HR=0.51$, $95\%CI$ 0.41 ~ 0.65)，即使既往接受过贝伐珠单抗治疗的铂敏感复发性卵巢癌患者，再次使用贝伐珠单抗也能获益。

基于以上证据，对铂敏感复发性卵巢癌患者推荐化疗联合贝伐珠单抗治疗并作为维持治疗（1 类推荐）。

2. PARP 抑制剂用于铂敏感复发性卵巢癌的维持治疗

PARP 抑制剂用于卵巢癌复发后维持治疗的临床研究见表 8。

表 8 国内获批的用于复发性卵巢癌维持治疗的 PARP 抑制剂及相关临床研究

临床试验名称	研究分组	PFS 结果			推荐等级及意见
		人群	中位 (月)	HR (95% CI)	
Study19 ^[205]	A 组 (n=265): 奥拉帕利 B 组 (n=136): 安慰剂	总体	8.4 vs. 4.8	0.35 (0.25 ~ 0.49)	<ul style="list-style-type: none"> • BRCA 突变为 1 类推荐 • BRCA1/2 野生型 /HRD 阳性为 2A 类推荐 • BRCA1/2 野生型 /HRD 阴性为 2A 类推荐 • 铂敏感复发性卵巢癌患者奥拉帕利维持治疗可显著延长患者 PFS, BRCA 突变患者获益更大
		BRCA 突变	11.2 vs. 4.3	0.18 (0.10 ~ 0.31)	
		BRCA 野生型	7.4 vs. 5.5	0.54 (0.34 ~ 0.85)	
SOLO-2 ^[206-207]	A 组 (n=196): 奥拉帕利 B 组 (n=99): 安慰剂	人群	中位 (月)	HR (95% CI)	
		gBRCA 突变患者	19.1 vs. 5.5	0.30 (0.22 ~ 0.41)	
NOVA ^[208-209]	A 组 (n=367): 尼拉帕利 B 组 (n=179): 安慰剂	人群	中位 (月)	HR (95% CI)	
		gBRCA 突变	21.0 vs. 5.5	0.27 (0.17 ~ 0.41)	
		gBRCA 野生型 /HRD 阳性	12.9 vs. 3.8	0.38 (0.24 ~ 0.59)	
		BRCA 野生型 /HRD 阳性	9.3 vs. 3.7	0.38 (0.23 ~ 0.63)	
NORA ^[210]	A 组 (n=177): 尼拉帕利 B 组 (n=88): 安慰剂	人群	中位 (月)	HR (95% CI)	
		总体	18.3 vs. 5.4	0.32 (0.23 ~ 0.45)	
		gBRCA 突变	NR vs. 5.5	0.22 (0.12 ~ 0.39)	
		非 gBRCA 突变	11.1 vs. 3.9	0.40 (0.26 ~ 0.61)	
FZOCUS-2 ^[211]	A 组 (n=167): 氟唑帕利 B 组 (n=85): 安慰剂	人群	中位 (月)	HR (95% CI)	<ul style="list-style-type: none"> • BRCA 突变为 1 类推荐 • BRCA1/2 野生型 /HRD 阳性为 2A 类推荐 • BRCA1/2 野生型 /HRD 阴性为 2A 类推荐 • 氟唑帕利可为中国不同 BRCA 状态的铂敏感复发患者维持治疗带来 PFS 获益
		总体	12.9 vs. 5.5	0.25 (0.17 ~ 0.36)	

国内已获批铂敏感复发患者维持治疗的 PARP 抑制剂有奥拉帕利、尼拉帕利和氟唑帕利。基于 NOVA 研究中非 *BRCA* 突变患者队列的 OS 次要终点的风险比为 1.06 (95% *CI* 0.81 ~ 1.37)，FDA 将尼拉帕利铂敏感复发维持治疗的适应证限制在 *gBRCAm* 人群。NORA 研究是对中国铂敏感复发性卵巢癌患者开展的采用尼拉帕利个体化起始剂量的 III 期随机对照研究。OS 最终分析显示，*gBRCA* 突变患者的 mOS 分别是 56 个月和 47.6 个月 ($HR=0.86$; 95%*CI* 0.46 ~ 1.58)，安慰剂组中 57.1% 的患者后续接受 PARP 抑制剂治疗；非 *gBRCA* 突变患者的 mOS 分别是 46.5 个月和 46.9 个月 ($HR=0.87$; 95%*CI* 0.56 ~ 1.35)，提示尼拉帕利个体化起始剂量可为不同 *BRCA* 状态的中国铂敏感复发性患者带来 OS 获益趋势^[212]。在中国，尼拉帕利相应临床注册研究已由 NOVA 研究变更为 NORA 研究，铂敏感复发人群适应证未发生变化。

FDA 基于其他 PARP 抑制剂在 *BRCA* 野生型患者铂敏感复发维持治疗后潜在的死亡风险增加的数据，同样将奥拉帕利适应证限制在 *gBRCAm* 人群中。L-MOCA 研究是针对亚洲铂敏感复发性卵巢癌患者的 III 期单臂研究，其中 91.5% 为中国患者，中期 OS 数据显示^[213]，中位随访时间为 40 个月，ITT 人群 mOS 达到了 54.4 个月，42 个月的 OS 率为 59.7%；其中 *BRCAm* 亚组的 mOS 还未达到 (51.9 个月 ~ NE)；HRD 阳性 *BRCA* 野生型亚组和 HRP 亚组的 mOS 分别为 54.6 个月和

37.2 个月。研究提示，奥拉帕利在亚洲铂敏感复发卵巢癌患者展现出长期生存获益及良好的安全性，且无论 *BRCA* 和 HRD 的状态如何，在中国奥拉帕利铂敏感复发人群适应证未发生变化。

本指南对于含铂化疗达到 CR 或 PR 的铂敏感复发人群患者推荐奥拉帕利、尼拉帕利和氟唑帕利维持治疗，基于获益程度，*BRCA* 突变患者为 1 类推荐，*BRCA* 野生型 /HRD 阳性患者和 *BRCA* 野生型 /HRD 阴性患者为 2A 类推荐。对既往应用 PARP 抑制剂维持治疗至少 6 个月者，对于 *BRCA1/2* 突变的铂敏感复发性卵巢癌患者，若既往应用 PARP 抑制剂维持治疗疾病未出现进展者，推荐可以再次应用 PARP 抑制剂维持治疗 (2A 类)。

(四) 维持治疗的随访及安全性管理

1. 维持治疗的随访

在维持治疗阶段，定期检查治疗效果和确保安全至关重要。随访包含两个层面：一是观察患者的临床表现和生理指标，比如通过 CA12-5 等血液检测来辅助判断复发情况；二是实施定期的影像学检查，并将其作为不可或缺的监控手段，而不仅仅是依赖 CA12-5 数值的变化。此外，强调在这一过程中对患者的健康教育，增加随访频次，并严密监测血细胞计数，以及及时发现并管理可能的副作用，诸如贫血、血小板计数下降、

恶心呕吐以及持续性乏力等问题,尤其是开始使用的前3个月。

2. 安全性管理

(1) PARP 抑制剂的安全性管理

PARP 抑制剂较为常见的不良反应及处理原则如下。

1) 血液学毒性: 最常见的副作用包括贫血、中性粒细胞减少和血小板减少。建议定期监测血液指标, 这些血液学毒性通常是可逆的, 并且可以通过减少剂量、暂停治疗或使用支持性治疗来管理, 其减药方案可参照表 9, 如果连续停药 28 天或剂量已减至最低, 血液学毒性仍未得到解决, 需要考虑终止 PARP 抑制剂治疗。

2) 胃肠道反应: 包括恶心、呕吐、腹泻和便秘。这些副作用大多数情况下为轻至中度, 并且可以通过常规的支持性治疗得到控制。

3) 疲劳: 疲劳是另一常见副作用, 患者可能需要调整日常活动以应对。

4) 肝功能异常: 部分患者可能出现 ALT 和 AST 升高, 建议定期监测肝功能, 并根据具体情况调整治疗。

(2) 贝伐珠单抗的安全性管理

较为常见的不良反应及处理原则如下。

1) 高血压: 应在治疗开始前和治疗期间定期监测血压。

表 9 PARP 抑制剂剂量调整方法

药物	起始剂量	第 1 次减量	第 2 次减量	第 3 次减量
奥拉帕利 ¹	300 mg, 2 次 / 日	250 mg, 2 次 / 日 ¹	200 mg, 2 次 / 日 ¹	停药
尼拉帕利 ²	300 mg, 1 次 / 日 ²	200 mg, 1 次 / 日	100 mg, 1 次 / 日	停药
氟唑帕利 ³	150 mg, 2 次 / 日	100 mg, 2 次 / 日	50 mg, 2 次 / 日	停药
帕米帕利 ⁴	60 mg, 2 次 / 日	40 mg, 2 次 / 日	20 mg, 2 次 / 日	停药

注: ¹奥拉帕利应整片吞服, 不宜咀嚼、压碎、溶解或掰断药片。减量至 250 mg 时, 可服用 1 片 150 mg 片剂加 1 片 100 mg 片剂, 每日总量为 500 mg; 减至 200 mg 时, 可服用 100 mg 片剂 2 片, 每日总量为 400 mg。

²体重 < 77 kg 或血小板计数 < $150 \times 10^9/L$ 的患者, 建议尼拉帕利初始剂量为每日 200 mg。

³氟唑帕利建议整粒吞服。

⁴帕米帕利建议每天大致相同时间点口服给药, 本品应整粒吞服, 不应咀嚼、压碎、溶解或打开胶囊。

对于治疗期间发生的高血压，应根据严重程度采取相应措施，包括使用降压药物、暂停贝伐珠单抗治疗，直至血压控制在可接受范围内，推荐一般人群的血压控制目标为 140/90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)，对于合并糖尿病、冠心病等高危人群，推荐控制目标为 130/80 mmHg^[214-215]。

2) 蛋白尿：治疗前应检测尿蛋白，并在治疗过程中定期监测。尿蛋白在 < 1+ 范围内，可以继续给予药物；尿蛋白 2+ 时，需完善 24 小时尿蛋白定量分析。一旦 24 小时尿蛋白量达到或超过 2 g，贝伐珠单抗的使用应暂停，直至尿蛋白水平回落到低于 2 g/24 h 的标准。对于患有肾病综合征，即 24 小时尿蛋白排出量超过 3.5 g 的患者，建议停止使用贝伐珠单抗^[216-217]。

3) 胃肠道事件：贝伐珠单抗治疗的患者可能出现胃肠道穿孔和吻合口漏等严重并发症。一旦发生这些情况，应立即停止贝伐珠单抗治疗，并采取适当的医疗措施^[218-219]。

4) 静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE)：在使用贝伐珠单抗治疗中出现 VTE 的患者中，3 级 VTE 的发生率最高，为 7.8%。对于出现 VTE 的患者，应停止治疗，并推荐使用低分子量肝素进行抗凝治疗^[219]。

5) 延缓切口愈合：贝伐珠单抗通过抑制新血管形成，可能干预伤口愈合，增加术后并发症的风险，如伤口裂开或吻合口漏。为此，建议手术前后调整贝伐珠单抗的使用，术前停药 4~6 周，并在伤口充分愈合后再恢复。具体时间视指

南和医师经验而定。治疗期间应密切监测伤口，防止延迟愈合或并发症^[219]。

十、少见病理类型

(一) 少见卵巢恶性肿瘤的概述

少见卵巢恶性肿瘤 (less common ovarian cancer, LCOC) 包括卵巢透明细胞癌、黏液性卵巢癌、低级别浆液性卵巢癌、G1 卵巢子宫内膜样癌、交界性上皮性卵巢肿瘤、癌肉瘤、恶性生殖细胞肿瘤和恶性性索间质肿瘤。绝大多数黏液性卵巢癌、低级别浆液性卵巢癌、交界性上皮性卵巢肿瘤及恶性生殖细胞肿瘤患者发病时较高级别浆液性癌更年轻。目前对于初治型 LCOC 患者，常规手术原则基本等同于高级别浆液性卵巢癌，保育手术指征及淋巴结清扫的重要性根据肿瘤自身的恶性程度及对放化疗的敏感性各有不同。探索 LCOC 新的治疗靶点和通路，有望获得新的治疗方法，但由于 LCOC 比较罕见，目前研究数据有限，且缺乏前瞻性研究，因而对于复发性 LCOC 患者，鼓励符合临床试验条件者积极参加临床试验，不符合条件者进行个体化治疗。

LCOC 患者可因盆腔肿块而就诊，未经组织学确诊的盆腔肿块应按照“上皮性卵巢癌/输卵管癌/原发性腹膜癌检查

流程”进行评估和手术分期，也有不少患者于初次不全分期术后就诊，因为冰冻病理诊断准确性较低，LCOC 往往在术后才能明确诊断，尤其是上皮性交界性卵巢肿瘤、低级别浆液性癌等。LCOC 中存在一些特异性血清肿瘤标志物，如 AFP（见于卵黄囊瘤、胚胎性癌、未成熟畸胎瘤和混合性生殖细胞瘤）、 β -HCG（见于非妊娠性绒癌、胚胎性癌和部分无性细胞瘤）、LDH（见于无性细胞瘤）、CEA 和 CA19-9（见于黏液性肿瘤）、雌激素和抑制素（见于颗粒细胞肿瘤）^[68-69, 88, 94, 220-223]。因此在对 LCOC 患者进行肿瘤标志物检测时，还应针对性地进行上述肿瘤标志物的检测。此外，黏液性肿瘤还应进行充分的胃肠道评估，以明确隐匿的胃肠道原发性肿瘤是否已转移至卵巢^[88]。

与高级别浆液性卵巢癌或癌肉瘤相比，多数其他类型的 LCOC 确诊时为早期。有些肿瘤可能仅局限于一侧卵巢。因此，有保留生育意愿者有更多机会接受保留生育功能的手术，多可选择腹腔镜手术；如果术中探查结合冰冻病理诊断为早期肿瘤和（或）低风险肿瘤，如恶性生殖细胞肿瘤、交界性上皮性肿瘤、I 期黏液性癌、I 期低级别浆液性癌、I 期 G1 子宫内膜样癌或 I 期性索间质肿瘤，根据患者意愿可行保留生育功能手术，癌肉瘤无论期别早晚，不建议行保留生育功能手术。无保留生育意愿的各期 LCOC 患者应行全面分期手术或肿瘤细胞减灭术。

（二）少见卵巢恶性肿瘤的常见类型

1. 卵巢透明细胞癌

（1）概述

卵巢透明细胞癌（ovarian clear cell carcinoma, OCCC）被认为是高级别肿瘤，较其他 LCOC 更为常见^[49]。OCCC 平均发病年龄为 56 岁，约占上皮性卵巢癌的 10%。子宫内膜异位症是 OCCC 和卵巢子宫内膜样癌的发病危险因素^[224]。大多数 OCCC 中 WT1、雌激素受体、孕激素受体、*p53* 表达均为阴性^[49, 225]。OCCC 具有很强的肿瘤异质性和独特的分子生物学特征，以 *ARID1A*、*PI3K* 突变最为常见^[226-227]，*BRCA1/2* 胚系突变较少见（6.3%）^[228]，约 20% 存在 dMMR^[229]。

（2）初始治疗

初始治疗包括全面分期手术或肿瘤细胞减灭术和术后辅助治疗^[230]。不建议对 OCCC 患者行保留生育功能的手术，但若生育意愿强烈且有严密随访条件的 IA 期患者，可考虑行保留生育功能的手术^[109, 231]。淋巴结切除可以提高患者生存率^[232]。OCCC 对化疗反应不敏感，易化疗耐药，需慎重选择新辅助化疗。林奇综合征与子宫内膜样癌、透明细胞癌、浆液性乳头状癌的风险相关^[233-235]。I ~ IV 期患者术后辅助化疗方案首选紫杉醇 + 卡铂，也可选择卡铂 + 脂质体多柔比星^[159]或多西他赛 + 卡铂^[232]，II ~ III 期满意肿瘤细胞减灭术患者也可行腹腔化疗，详见表 10。研究表明，对于早期 OCCC 患者，术后 3 个或 6 个疗程的化疗效果相当^[135, 236]，晚期患者预后很差^[230, 232]。

表 10 卵巢透明细胞癌术后辅助化疗方案

分期	首选方案	其他推荐方案	疗程数（个）
I 期	紫杉醇 + 卡铂，间隔 3 周	卡铂 + 脂质体多柔比星 多西他赛 + 卡铂	3 ~ 6
II ~ IV 期	紫杉醇 + 卡铂，间隔 3 周 紫杉醇 / 卡铂 / 贝伐珠单抗 ¹ + 贝伐珠单抗 ¹ 维持（ICON-7 和 GOG-218 方案）	紫杉醇周疗 + 卡铂周疗 ² 多西他赛 + 卡铂 卡铂 + 脂质体多柔比星 紫杉醇周疗 + 卡铂（间隔 3 周） IP/IV 紫杉醇 + 卡铂（适用于 II ~ III 期满意肿瘤细胞减灭术患者）	6

注：紫杉醇过敏者可用白蛋白紫杉醇代替；IP：腹腔注射；IV：静脉注射。

¹ 贝伐珠单抗及其生物类似物。

² 更适合全身状态差的患者。

（3）随访和复发治疗

初始治疗后的监测、随访和复发治疗大体同高级别浆液性卵巢癌。复发时推荐患者除既往已检测的肿瘤分子外，还应检测包括 PD-1/PD-L1、MSI/MMR 在内的更全面的肿瘤分子^[237-238]，积极寻找有效的潜在治疗靶点。

2. 黏液性卵巢癌

（1）概述

黏液性卵巢癌（mucinous ovarian carcinoma, MOC）平均发病年龄低于高级别浆液性癌，中位发病年龄为 53 岁^[223]，约占上皮性卵巢癌的 3%^[237-238]。MOC 的肿瘤体积通常较大，可表现为充满盆腹腔的以囊性为主的巨大肿块，明确诊断时常为早期，预后较好，5 年无病生存率为 80% ~ 90%^[88, 239]。

约 80% 的 MOC 为转移性黏液癌，其中以胃肠道来源最为常见^[51, 240-241]。建议对 MOC 患者进行充分的胃肠道评估，包括胃肠镜检查、血清 CEA、CA19-9 和 CA12-5 检测，以评估有无隐匿性胃肠道原发性肿瘤转移至卵巢^[88, 94]。PAX-8 免疫组织化学染色也有助于鉴别卵巢原发或转移性黏液癌^[241]。MOC 与 *BRCA* 基因突变或同源重组缺陷无关，但在 MOC 中 40% ~ 65% 存在 *KRAS* 突变，20% ~ 38% 存在 *HER-2* 扩增，且两者倾向于互相排斥^[242-246]。

（2）初始治疗

初始治疗包括全面分期手术或肿瘤细胞减灭术和术后辅助治疗^[88, 94]。I 期有生育意愿者，可行保留生育功能的全面分期手术^[37]。术前及术中评估未发现肿大淋巴结者，可不行系统性淋巴结切除术^[248-250]。研究发现，4% ~ 6% 的 MOC 存在阑尾癌变（包括阑尾转移癌和原发性阑尾癌），阑尾癌变与 MOC 预后较差密切相关，值得注意的是，在病理证实的癌变阑尾中，有 25% ~ 30% 的患者术中探查时外观未见明显异常^[251-252]。因此，建议在 MOC 患者手术中同时切除阑尾（2B 类）^[88, 251, 253]，尤其是合并腹膜假黏液瘤的患者^[254]。术前或术中肿瘤破裂后大量黏液溢出污染腹腔的 MOC 或晚期 MOC 术后可考虑行腹腔热灌注化疗。III 期或 IV 期 MOC 较同期浆液性癌或子宫内膜样癌预后更差，对化疗不敏感^[255-256]，不建议行新辅助化疗。IA 期和 IB 期患者一般无须化疗。IC 期患者术后可选择：①观察。②卡铂联合紫杉醇、多西他赛或脂质体多柔比星静脉化疗。③ 5-FU+ 亚叶酸钙+ 奥沙利铂。④卡培他滨+ 奥沙利铂。II ~ IV 期患者术后可选择：①同上皮性卵巢癌静脉化疗方案（如卡铂联合紫杉醇、多西他赛或脂质体多柔比星）。② 5-FU+ 亚叶酸钙+ 奥沙利铂。③卡培他滨+ 奥沙利铂。详见表 11。

表 11 黏液性卵巢癌术后辅助化疗方案

分期	首选方案	其他推荐方案	疗程数(个)
I C 期	<ul style="list-style-type: none"> • 5-FU+ 亚叶酸钙 + 奥沙利铂 • 卡培他滨 + 奥沙利铂 • 紫杉醇 + 卡铂, 间隔 3 周 	<ul style="list-style-type: none"> • 卡铂 + 脂质体多柔比星 • 多西他赛 + 卡铂 	3 ~ 6
II ~ IV 期	<ul style="list-style-type: none"> • 5-FU+ 亚叶酸钙 + 奥沙利铂 ± 贝伐珠单抗¹(贝伐珠单抗, 2B 类) • 卡培他滨 + 奥沙利铂 ± 贝伐珠单抗¹(贝伐珠单抗, 2B 类) • 紫杉醇 + 卡铂, 间隔 3 周 • 紫杉醇 / 卡铂 / 贝伐珠单抗¹+ 贝伐珠单抗²维持 (ICON-7 和 GOG-218 方案) 	<ul style="list-style-type: none"> • 紫杉醇周疗 + 卡铂周疗² • 多西他赛 + 卡铂 • 卡铂 + 脂质体多柔比星 • 紫杉醇周疗 + 卡铂 (间隔 3 周) 	6

注: 紫杉醇过敏者可用白蛋白紫杉醇代替。

¹ 贝伐珠单抗及其生物类似物。

² 更适合全身状态差的患者。

(3) 随访和复发治疗

MOC 初始治疗后的监测、随访及复发治疗大体同高级别浆液性卵巢癌。复发性 MOC 预后极差, 对化疗反应率很低, 缺乏有效的治疗方式, 复发后 5 年生存率为 6.9%^[257-258]。鼓励复发性 MOC 患者积极参加临床试验。复发性 MOC 化疗方案也可考虑: ① 5-FU+ 亚叶酸钙 + 奥沙利铂 ± 贝伐珠单抗 (贝伐珠单抗, 2B 类)。② 卡培他滨 + 奥沙利铂, 也可考虑行二次肿瘤细胞减灭术 + 全身对症支持治疗^[259]。

3. 低级别浆液性卵巢癌

(1) 概述

低级别浆液性癌 (low-grade serous ovarian carcinoma,

LGSOC) 是浆液性癌的一种亚型, 在上皮性卵巢癌中占比 < 5%^[260]。LGSOC 的临床和分子生物学特征与高级别浆液性癌 (high-grade serous ovarian carcinoma, HGSOC) 不同^[257]。约 60% 的 LGSOC 与浆液性交界性肿瘤相关, 而只有 2% 的 HGSOC 与浆液性交界性肿瘤有关^[258], 中位发病年龄为 43 ~ 55 岁。LGSOC 侵袭性不强, 病程进展缓慢, 确诊时常为晚期, 预后较好, 但易产生化疗耐药^[222, 261-262]。LGSOC 具有较高的 *KRAS*、*BRAF*、*ERBB2*、*NRAS* 基因突变和雌、孕激素受体表达, 此外 LGSOC 中 MAPK 信号通路的活化突变比 HGSOC 更常见, 为 LGSOC 提供了潜在治疗的靶点^[263-269]。基于以上区别, LGSOC 的治疗方案通常不同于 HGSOC。

(2) 初始治疗

初始治疗包括全面分期手术或肿瘤细胞减灭术和术后治疗^[222, 264]。LGSOC 的化疗敏感性远不及 HGSOc, 不推荐行新辅助化疗^[222, 270-271]。I 期 (I B 期、I C 期, 2B 类) LGSOC 患者如有生育意愿, 可行保留生育功能手术。I A 期和 I B 期患者术后可选择观察; I C 期患者术后建议观察 (2B 类)、化疗或激素治疗 (2B 类); II ~ IV 期患者术后建议化疗或激

素治疗 (2B 类)^[272], 详见表 12。I C ~ IV 期 LGSOC 患者辅助化疗后也可考虑行激素维持治疗, 研究发现^[273] II ~ IV 期 LGSOC 在完成初次肿瘤细胞减灭术及一线含铂化疗后接受维持激素治疗的 PFS 明显长于未接受激素维持治疗者 (mPFS: 64.9 个月 vs. 26.4 个月, $P < 0.001$); 在该研究中, 54.3% 的患者使用了来曲唑, 28.6% 使用了他莫昔芬。基于这些数据, 推荐激素维持治疗 (来曲唑、阿那托唑、依西美坦、醋酸亮丙瑞林或他莫昔芬) 用于 LGSOC (2B 类)。

表 12 低级别浆液性卵巢癌 / G1 卵巢子宫内膜样癌术后辅助全身治疗方案

分期	首选方案	其他推荐方案	疗程数 (个)
I C 期	<ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇 + 卡铂 (间隔 3 周) ± 来曲唑维持 (2B 类) 或其他激素维持 [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] (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) 	<ul style="list-style-type: none"> 卡铂 + 脂质体多柔比星 多西他赛 + 卡铂 激素治疗 (醋酸亮丙瑞林、他莫昔芬) (2B 类) 	3 ~ 6
II ~ IV 期	<ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇 + 卡铂 (间隔 3 周) ± 维持来曲唑治疗 (2B 类) 或其他激素治疗 [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] (2B 类) 紫杉醇 / 卡铂 / 贝伐珠单抗¹ + 贝伐珠单抗¹ 维持 (ICON-7 和 GOG-218 方案) 激素治疗 (芳香化酶抑制剂: 阿那曲唑、来曲唑、依西美坦) (2B 类) 	<ul style="list-style-type: none"> 紫杉醇周疗 + 卡铂周疗² 多西他赛 + 卡铂 卡铂 + 脂质体多柔比星 紫杉醇周疗 + 卡铂 (间隔 3 周) 激素治疗 (醋酸亮丙瑞林、他莫昔芬) (2B 类) 	6

注: 紫杉醇过敏者可用白蛋白紫杉醇代替。

¹ 贝伐珠单抗及其生物类似物。

² 更适合全身状态差的患者。

（3）随访和复发治疗

LGSOC 患者，尤其是晚期患者可能面临疾病的复发，因此应对患者进行持续监测。对有复发可能的 LGSOC，推荐监测方案为：2 年内每 2~4 个月随访一次，3~5 年内每 3~6 个月随访一次，5 年后每年随访一次。随访中应包含：体格检查，包括妇科检查；肿瘤分子检测（若既往未实施）；必要时行影像学（胸部/腹部/盆腔增强 CT、MRI、PET/CT 或 PET）、血常规和血生化检查；若初始 CA12-5 或其他肿瘤标志物水平升高，应随访；建议行基因风险评估（若既往未实施）；长期健康护理。

对于复发性 LGSOC，往往化疗耐药，目前尚无标准化的全身治疗方案推荐，在全身治疗前，应对患者进行个体化评估，综合考虑既往治疗方式、疾病负担、分子谱、相对疗效和毒副作用等^[222, 273]，可选择参加临床试验，或接受曲美替尼、比美替尼（2B 类）、达拉菲尼 + 曲美替尼（适用于 *BRAF V600* 突变者）、激素治疗，既往未化疗者可选择化疗，或参照上皮性卵巢癌铂敏感和铂耐药复发的推荐治疗，或观察。对于具有较长无病间期、孤立病灶和（或）肠梗阻者可考虑行二次肿瘤细胞减灭术。

研究发现 MEK 抑制剂在复发性 LGSOC 治疗中具有一定的作用。一项 II 期 / III 期开放标签、随机临床研究^[274] 以 260 例复发性 LGSOC 患者为研究对象，对比了 MEK1/2 抑制剂曲

美替尼与五种标准治疗方案（紫杉醇、脂质体多柔比星、托泊替康、来曲唑或他莫昔芬）治疗复发性 LGSOC 的有效性和安全性；曲美替尼组 mPFS 为 13.0 个月，而标准治疗组为 7.2 个月（ $P < 0.0001$ ）；曲美替尼组的 ORR 显著高于标准治疗组（26% vs. 6%； $P < 0.0001$ ）。该研究显示曲美替尼组最常见的 3 级或 4 级不良反应是皮疹、贫血、高血压、腹泻、恶心和疲劳。基于该项研究结果，目前推荐曲美替尼用于复发性 LGSOC 的靶向治疗（2A 类）。另一个多中心、双臂、开放标签的 III 期随机临床研究^[275] 比较了 MEK1/2 抑制剂比美替尼与三种医师选定的化疗方案（PCC 组：脂质体多柔比星、紫杉醇或拓扑替康）治疗复发性 LGSOC 的有效性和安全性，共纳入 303 例复发性 LGSOC 患者；BICR 评估的比美替尼组的 mPFS 为 9.1 个月，而 PCC 组为 10.6 个月（ $P=0.807$ ），因该研究未满足 BICR 的主要终点 PFS 而被提前终止。但比美替尼在研究者评估的 PFS（比美替尼组为 12.5 个月，而 PCC 组为 11.6 个月）和 BICR 评估的 ORR（比美替尼组为 16%，PCC 组为 13%）优于 PCC 组。最常见的 ≥ 3 级不良反应是血肌酸激酶升高（26%）。此外，来自事后分析的 PFS 和 ORR 数据表明比美替尼的反应可能与 *KRAS* 突变有关。基于该项研究结果，目前推荐比美替尼用于复发性低级别浆液性癌的靶向治疗（2B 类）。

最近，一种新的治疗方案被推荐用于复发性伴 *BRAF*

V600E 突变的 LGSOC 患者。2022 年 6 月 FDA 批准选择 BRAF 抑制剂达拉菲尼联合曲美替尼用于治疗具有不可切除或转移性 *BRAF V600E* 突变的实体肿瘤的成人或儿童患者 (≥ 6 岁)，这些患者初始治疗后病情进展且没有满意的可供选择的治疗方案。该批准基于多项研究，其中一项是 II 期单臂 NCI-MATCH 试验（臂 H）^[276]，其中达拉菲尼联合曲美替尼对经过至少 1 种标准治疗后仍进展的实体肿瘤、淋巴瘤或多发性骨髓瘤的患者进行了评估。在初步分析的 29 例患者中，5 例为低级别浆液性癌，1 例为腹膜黏液-乳头状浆液性腺癌，总人群的 ORR 为 38%，PFS 为 11.4 个月。在所有 6 例原发性妇科恶性肿瘤患者中均观察到了临床获益，5 例患者获得部分缓解（3 例患者 > 12 个月），1 例患者在治疗后 8 个月内病情稳定。基于该研究结果，推荐达拉菲尼联合曲美替尼用于复发性伴 *BRAF V600E* 突变的低级别浆液性癌的靶向治疗（2A 类）。

4.G1 卵巢子宫内膜样癌

（1）概述

卵巢子宫内膜样癌（ovarian endometrioid carcinoma, OEC）的中位发病年龄为 59 岁，约占上皮性卵巢癌的 10%，明确诊断时常为早期，预后较好，其中 G1 卵巢子宫内膜样癌 5 年生存期达 89%^[277]。OEC 可能与子宫内膜异位症相关^[224, 278]，绝大多数 OEC 免疫组织化学染色 CK7、PAX8, CA12-5 和雌、孕激素受体阳性^[264, 279]。

（2）初始治疗

G1 卵巢子宫内膜样癌的初始治疗包括全面分期手术或肿瘤细胞减灭术和术后治疗^[115, 275, 280]。推荐所有的 OEC 患者进行 MSI/MMR 检测。I 期（I B 期、I C 期，2B 类）患者如有生育意愿可行保留生育功能的手术。I A 期和 I B 期患者术后可选择观察，I C 期患者术后可选择观察（2B 类）或全身治疗，II~IV 期患者术后应进行全身治疗，见表 12。G1 卵巢子宫内膜样癌术后全身治疗方案与低级别浆液性卵巢癌相同。

（3）随访和复发治疗

初始治疗后的随访及复发治疗管理同高级别浆液性卵巢癌。

5. 癌肉瘤

（1）概述

癌肉瘤（carcinosarcomas or malignant mullerian mixed tumor, MMT）多见于 60~70 岁老年女性，占卵巢恶性肿瘤的 1%~4%，是侵袭性最强的卵巢恶性肿瘤，预后很差^[281-284]。目前大多数病理学家认为 MMT 是低分化上皮性卵巢癌（化生癌）的一种变体^[285]。任何年龄或分期的 MMT 患者都不适合行保留生育功能的手术。

（2）初始治疗

初始治疗包括全面分期手术或肿瘤细胞减灭术，也可考虑新辅助化疗后行中间性肿瘤细胞减灭术，术后均需化

疗^[281, 286-288]，化疗方案与高级别浆液性癌大体相同^[286, 289-293]，首选卡铂 + 紫杉醇，也可考虑使用顺铂 + 异环磷酰胺、卡铂 + 异环磷酰胺或紫杉醇 + 异环磷酰胺(2B类)^[282, 285, 289, 294]，II ~ III期满意肿瘤细胞减灭术患者也可行腹腔化疗，详见表 13。

II ~ IV期患者初始治疗后达 PR 或 CR 者，可考虑 PAPP 抑制剂维持治疗。

(3) 随访与复发治疗

治疗后的随访监测和复发治疗与高级别浆液性卵巢癌相同。

表 13 卵巢癌肉瘤术后辅助化疗方案

分期	首选方案	其他方案		疗程数(个)
I 期	紫杉醇 + 卡铂，间隔 3 周	卡铂 + 脂质体多柔比星 多西他赛 + 卡铂 卡铂 + 异环磷酰胺	顺铂 + 异环磷酰胺 紫杉醇 + 异环磷酰胺	3 ~ 6
II ~ IV 期	紫杉醇 + 卡铂，间隔 3 周 紫杉醇 / 卡铂 / 贝伐珠单抗 ¹ + 贝伐珠单抗 ¹ 维持 (ICON-7 和 GOG-218 方案)	紫杉醇周疗 + 卡铂周疗 ² 多西他赛 + 卡铂 卡铂 + 脂质体多柔比星 紫杉醇周疗 + 卡铂 (间隔 3 周)	卡铂 + 异环磷酰胺 顺铂 + 异环磷酰胺 紫杉醇 + 异环磷酰胺 (2B 类) IP/IV 紫杉醇 + 卡铂 (适用于 II ~ III 期满意肿瘤细胞减灭术患者)	6

注：紫杉醇过敏者可用白蛋白紫杉醇代替；IP：腹腔注射；IV：静脉注射。

¹ 贝伐珠单抗及其生物类似物。

² 更适合全身状态差的患者。

6. 交界性上皮性卵巢肿瘤

(1) 概述

交界性上皮性卵巢肿瘤 (borderline epithelial ovarian tumor, BEOT) 是一种罕见的原发上皮性病变, 细胞学特征为恶性但无明显浸润, 临床进展缓慢, 预后良好^[295-297]。与明显浸润性卵巢癌相比, 交界性上皮性肿瘤患者发病时更年轻, 平均发病年龄 42 岁, 确诊时常为 I 期^[298-299], 5 年生存率超过 90%。无论分期早晚, 均可行保留生育功能的手术^[300]。

BEOT 以浆液性或黏液性交界性肿瘤最为常见。腹膜种植是典型的上皮性卵巢癌病理特征, 可在显微镜下和 (或) 肉眼见侵犯腹膜。BEOT 与浸润性癌非常相似, 尽管病理学家可以通过显微镜识别罕见的浸润性种植, 但显微镜下评估 BEOT 无肿瘤结节明显侵犯证据。

(2) 初始治疗

手术是治疗 BEOT 的主要方法, 包括全面分期手术或肿瘤细胞减灭术^[301]。治疗方式的选择取决于组织学和临床特征、年龄、有无浸润性种植^[302]。无论分期早晚, 均可行保留生育功能的手术。无生育要求者应进行根治性手术切除, 手术范围基本同上皮性卵巢癌。有保留生育意愿者, 无论分期早晚, 均可行保留生育功能术 + 残余病灶切除术^[303]; 单侧 BEOT 患者可行患侧附件切除术, 双侧 BEOT 患者, 根据卵巢受累程度, 可行双侧卵巢囊肿剥除术或一侧附件切除术 + 对侧卵巢囊肿

剥除术。尽管切除淋巴结和大网膜可能提高分期, 但无研究证实可以提高 BEOT 患者的生存率^[304-305]。推荐对 BEOT 患者进行个体化淋巴结评估。

BEOT 患者能否从腹腔化疗或静脉化疗中获益尚存争议, 且 BEOT 患者的术后治疗取决于有无浸润性种植。部分临床医师认为腹膜浸润性种植是影响 BEOT 预后的不良因素, 推荐此类患者可按 LGSOC 进行治疗^[289, 302, 306], 也可考虑观察 (3 类)^[307]。在交界性上皮性卵巢肿瘤中出现腹膜表面浸润种植预示着更差的预后。有浸润性种植者, 按 LGSOC 进行治疗或观察 (3 类)^[307]; 术后化疗对无显微镜下明显浸润性种植 LGSOC 患者的益处尚无研究支持^[308], 无浸润种植者术后可选择观察 (2B 类)^[289-309]。

对于 BEOT 患者, 若首次为不完整手术切除, 即不全分期手术和 (或) 不全肿瘤细胞减灭术, 推荐根据首次术中肿瘤残留状态和影像学检查、生育意愿选择治疗方式^[310]。若首次手术和 (或) 影像学检查无病灶残留, 可选择观察; 若首次手术和 (或) 影像学检查怀疑病灶残留, 有生育意愿者可行保留生育功能术 + 残余病灶切除术, 无生育意愿者行子宫、卵巢输卵管切除术 + 残余病灶切除术, 不宜手术或残余病灶不能切除者考虑非手术干预。

(3) 随访和复发治疗

BEOT 患者初始治疗后, 5 年内每 3 ~ 6 个月随访 1 次,

5年后每年随访1次。随访内容包括：体格检查（包括妇科检查）；CA12-5或其他初始升高的肿瘤标志物；必要时行血常规和血生化检查、影像学检查（胸部/腹部/盆腔增强CT、MRI、PET/CT或PET）；保留生育功能者术后应根据临床指征进行超声监测，即使在分娩后也应规律随诊。

出现临床复发时，推荐进行手术探查，若条件合适，术中行二次肿瘤细胞减灭术。术后病理无浸润者推荐进行观察；术后病理为浸润性种植BEOT或LGSOC时，后续治疗按LGSOC处理；术后病理为高级别浸润性癌时按上皮性卵巢癌处理。

7. 卵巢恶性性索间质肿瘤

（1）概述

卵巢恶性性索间质肿瘤（malignant ovarian sex cord-stromal tumor）主要包括颗粒细胞瘤（granulosa cell tumor, GCT）和支持-间质细胞瘤（sertoli-leydig cell tumor），其中以GCT最为常见。GCT可分为成人型（占95%）和幼年型（占5%）两种病理类型^[311]。成人型GCT为低度恶性肿瘤，可发生于任何年龄，但多见于围绝经期及绝经后的女性，高峰为50~55岁^[312]，I期患者预后良好，5年生存率达90%~100%，但III~IV期患者5年生存率仅为22%~50%^[311]；幼年型GCT好发于青少年，98%为单侧，I期无高危因素患者预后良好，倾向于良性，但II~IV期预后很差，具有早期复发和进展迅速的特点^[313]。

GCT起源于晚期排卵前卵泡正常的颗粒细胞，因此该类肿瘤能够分泌雌激素、抑制素和抗米勒管激素（anti-mullerian hormone, AMH），故患者可出现性早熟、异常子宫出血、绝经后阴道流血、子宫内膜增厚，甚至子宫内膜腺癌等症状或伴随疾病^[312]。对于临床中疑似诊断为成人型GCT的患者，应注意避免漏诊潜在的子宫内膜癌^[311, 314-315]。血清抑制素B、AMH的异常升高有利于诊断GCT^[316]。支持-间质细胞瘤，又称睾丸母细胞瘤，更为罕见，在所有卵巢肿瘤中占比少于0.5%，多见于30岁左右的女性^[312, 317-318]，中低分化支持-间质细胞瘤为恶性肿瘤，约占10%，此类肿瘤可分泌雄激素，80%的患者可出现闭经、多毛、阴蒂增大、声嘶等男性化表现^[312]。

（2）初始治疗

手术是卵巢恶性性索间质肿瘤的主要治疗方式，包括全面分期手术和肿瘤细胞减灭术，术中探查病变局限于卵巢者可不进行淋巴结切除术^[312]。I期低风险患者术后可考虑观察；中风险（肿瘤中含有异源性成分）及高风险（IC期肿瘤破裂、低分化）患者术后可考虑观察或选择以铂类为基础的联合化疗（2B类）^[319-320]。II~IV期患者术后可考虑进行以铂类为基础的联合化疗或局部放疗（2B类）^[321-324]，化疗方案可选择TC（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）方案（2B类）。有生育要求的I期患者，可行保留生育功能的手术，术中可不进行淋

巴结切除术^[325]。

(3) 随访和复发治疗

初始治疗后的监测、随访参见“恶性生殖细胞/性索间质肿瘤的监测与随访(本书第21页)”。成人型GST具有晚期复发倾向,部分患者可在数十年后复发,建议进行长期随访^[311, 315, 326]。初始血清抑制素升高者,随访时应予以动态监测(2B类)。复发性恶性性索间质肿瘤,经评估可达R0手术切除者,首选二次肿瘤细胞减灭术,术后再辅以铂类为基础的联合化疗^[69]。难以进行再次手术者,可考虑参加药物临床试验或进行复发后其他治疗^[69, 327],包括:①复发后化疗:多西他赛、紫杉醇、紫杉醇/异环磷酰胺、紫杉醇/卡铂和VAC(长春新碱、放线菌素D、环磷酰胺)方案。②复发后激素治疗:芳香化酶抑制剂、他莫昔芬,或醋酸亮丙瑞林(适用于成人型GCT)。③使用单药贝伐珠单抗进行靶向治疗。④姑息性局部放疗。

8. 卵巢恶性生殖细胞肿瘤

(1) 概述

卵巢恶性生殖细胞肿瘤(malignant ovarian germ cell tumor, MOGCT)主要包括未成熟畸胎瘤、无性细胞瘤、卵黄囊瘤(内胚窦瘤)、胚胎性癌、非妊娠性绒癌、混合性生殖细胞肿瘤等,常见于幼女、青少年和年轻女性,中位发病年龄为16~20岁^[69, 328]。MOGCT具有生长迅速的特点,70%~80%的

患者早期可出现腹痛、盆腔包块等症状^[69],I期患者预后良好,5年生存率超过85%^[329]。性腺发育不良是恶性生殖细胞肿瘤的危险因素^[330]。多数MOGCT患者可出现血清肿瘤标志物异常^[69, 330-332],如卵黄囊瘤、胚胎性癌、含有卵黄囊成分的混合性MOGCT以及约1/3的未成熟畸胎瘤患者可出现AFP异常升高;非妊娠性绒癌、胚胎性癌及部分无性细胞瘤患者可出现血 β -hCG升高,无性细胞瘤可出现乳酸脱氢酶异常升高,且肿瘤体积越大,乳酸脱氢酶水平越高。对MOGCT患者进行血清肿瘤标志物水平检测,可协助疾病的诊断和检测。

(2) 初始治疗

手术或手术联合化疗是治疗MOGCT的主要方式。有别于其他类型卵巢恶性肿瘤,生育力保护是MOGCT治疗中的重要内容。对于希望保留生育功能的患者,无论期别早晚,均可行保留生育功能的手术^[69, 333]。对于无生育意愿的患者,建议行全面分期手术或肿瘤细胞减灭术。但在患有早期恶性生殖细胞肿瘤的儿童或青少年患者中,可不进行全面分期手术^[334-335]。除I期无性细胞瘤、I期G1未成熟畸胎瘤术后可进行观察外^[336],其他MOGCT均推荐术后化疗^[324]。但对于IA期胚胎性癌、IA期卵黄囊瘤的儿童或青少年患者,术后可考虑化疗或观察^[69, 319, 337-339]。术后化疗首选BEP(博来霉素、依托泊苷、顺铂)方案,4个周期的BEP方案是MOGCT的标准治疗方案,

但一些低风险或 I 期患者也可考虑使用 3 个周期 BEP 方案 (2B 类)^[324, 340]。博来霉素的主要不良反应为肺纤维化、间质性肺炎, 考虑使用前及用药期间应注意进行肺功能检测, 一旦出现肺毒性症状应及时停药, 终生使用剂量不超过 270 U^[324]。对于 IB ~ III 期手术切除后的无性细胞瘤患者, 为减少化疗毒性, 可考虑替换为 EC (依托泊苷、卡铂) 方案。

初始不全分期手术后的 MOGCT 患者, 是否需要再进行再分期手术需要根据肿瘤组织学类型、影像学检查、肿瘤标志物水平 (如 AFP、 β -hCG 等) 及生育意愿等综合评估。对于无性细胞瘤或 G1 未成熟畸胎瘤患者, 若肿瘤标志物和影像学检查均阳性, 推荐行再分期手术, 其中有生育意愿者, 可行保留生育功能的再分期手术; 若影像学检查阴性, 伴或不伴肿瘤标志物阳性, 可考虑观察 (2B 类), 对肿瘤标志物异常者进行动态监测。对于胚胎性癌、卵黄囊瘤、G2 ~ G3 级未成熟畸胎瘤、非妊娠性绒癌或混合性生殖细胞肿瘤, 若影像学检查和肿瘤标志物均为阳性, 可考虑行再分期手术或化疗, 其中有生育意愿者, 可行保留生育功能的再分期手术; 若影像学检查阴性, 伴或不伴肿瘤标志物阳性, 可考虑直接化疗。对于进行保留生育功能的 MOGCT 患者, 在结束生育后, 应考虑完成全面分期手术 (2B 类)。

一线化疗后经评估影像学存在残留, 但肿瘤标志物正常时, 可考虑手术切除或观察, 影像学检查的频率应根据临床

评估结果进行动态调整, 进一步的临床决策取决于残留组织的性质, 若为坏死组织, 可考虑观察; 若为良性畸胎瘤, 应定期复查胸部、腹部、盆腔 CT 或 MRI; 若为恶性肿瘤时, 可考虑含铂化疗 2 个周期。对于一线化疗后明确存在肿瘤残留且伴随血清 AFP 和 (或) β -hCG 持续升高的患者, 可考虑 TIP (紫杉醇、异环磷酰胺、顺铂) 方案化疗, 或高剂量化疗 + 造血细胞移植 (hematopoietic cell transplant, HCT)。

(3) 随访和复发治疗

治疗后完全缓解的患者, 可进行规律随访和监测 [参考“恶性生殖细胞肿瘤 / 性索间质肿瘤的监测与随访 (本书第 21 页)”]。虽然 MOGCT 总体对化疗敏感, 但仍有 10% ~ 20% 的患者复发^[69]。对已接受多种化疗方案仍有肿瘤残留或复发的患者^[324], 可选择: ①可能治愈的方案: TIP 或高剂量化疗 + HCT。②姑息治疗方案: VAC (长春新碱、放线菌素 D、异环磷酰胺)、VeIP (长春新碱、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、多西他赛 / 卡铂、紫杉醇、紫杉醇 / 卡铂、紫杉醇 / 吉西他滨、紫杉醇 / 异环磷酰胺、依托泊苷 (口服)、吉西他滨 / 紫杉醇 / 奥沙利铂、吉西他滨 / 奥沙利铂、帕博利珠单抗 (适用于 MSI-H/dMMR 或 TMR-H)^[341], 放疗或仅支持性治疗等。若复发患者初始治疗未使用 BEP 方案, 复发治疗仍首选 BEP 方案^[325]。

十一、随访

卵巢癌的随访建议遵循以下原则。

(1) 随访频率：2年内每2~3个月1次，第3~5年内每3~6个月1次，超过5年每年1次。对于具有复发手术条件的医院和依从性较好的患者，5年内建议2~3个月随访1次，以为患者提供更多的治疗选择（2B类）。

(2) 随访内容：临床症状（如盆腔疼痛、体重减轻）和体格检查（包括盆腔检查）、血清肿瘤标志物（CA12-5、HE4，以及治疗前异常的其他肿瘤标志物）、盆腹腔超声检查（必要时胸部、腹腔盆CT、MRI检查等）、生活质量评估、基因检测与遗传咨询；高度怀疑肿瘤复发者可以行PET/CT检查。该推荐同样适用于一些LCOC。如无造影检查禁忌证，影

像学检查推荐使用造影剂进行增强扫描^[342-344]。

(3) 基因检测：对于既往未接受基因检测及遗传学评估的患者，建议至少涵盖与靶向治疗获益相关的基因检测，包括但不限于胚系和体系BRCA1/2突变、同源重组修复状态、TMB和MSI等在内的基因检测及遗传风险评估。

(4) 遗传咨询：包括遗传基因检测和家族风险评估。随访应提供心理-社会支持，推荐使用患者报告结局（patient-reported outcome, PRO）衡量患者本人评价的自身症状、功能、生活质量及健康状态。

(5) 重视亚临床复发的早期诊断，尤其是经过靶向维持治疗后，如PARP抑制剂使用后亚临床复发的诊断需高度重视。如有指征，接受保留生育功能手术的患者应进行腹部和盆腔的超声检查，待生育结束后考虑完成标准手术（2B类）。

参考文献

- [1] ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J].Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2024, 46 (3) : 221–231.
- [2] KERLIKOWSKE K, BROWN J S, GRADY D G. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy ? [J].Obstet Gynecol, 1992, 80 (4) : 700–707.
- [3] DESHMUKH A, ARFUSO F, NEWSHOLME P, et al. Epigenetic demethylation of sFRPs, with emphasis on sFRP4 activation, leading to Wnt signalling suppression and histone modifications in breast, prostate, and ovary cancer stem cells[J].Int J Biochem Cell Biol, 2019, 109: 23–32.
- [4] LI Y, WAN X, WEI Y, et al. LSD1-mediated epigenetic modification contributes to ovarian cancer cell migration and invasion[J].Oncol Rep, 2016, 35 (6) : 3586–3592.
- [5] RIMAN T, DICKMAN P W, NILSSON S, et al. Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: results from a Swedish case-control study[J].Am J Epidemiol, 2002, 156 (4) : 363–373.
- [6] ANDERSON G L, JUDD H L, KAUNITZ A M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial[J].JAMA, 2003, 290 (13) : 1739–1748.
- [7] LACEY J V, Jr, MINK P J, LUBIN J H, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer[J].JAMA, 2002, 288 (3) : 334–341.
- [8] RIMAN T, DICKMAN P W, NILSSON S, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women[J].J Natl Cancer Inst, 2002, 94(7): 497–504.
- [9] MOORMAN P G, HAVRILESKY L J, GIERISCH J M, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis[J].J Clin Oncol, 2013, 31 (33) : 4188–4198.
- [10] BOSETTI C, NEGRI E, FRANCESCHI S, et al. Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy[J].Int J

- Cancer, 2001, 93 (6) : 911–915.
- [11] KURMAN R J, SHIH LE M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186 (4) : 733–747.
- [12] GUIDOZZI F. Endometriosis-associated cancer[J]. *Climacteric*, 2021, 24 (6) : 587–592.
- [13] HENDERSON J T, WEBBER E M, SAWAYA G F. Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. *JAMA*, 2018, 319 (6) : 595–606.
- [14] PINSKY P F, YU K, KRAMER B S, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 143 (2) : 270–275.
- [15] ELEJE G U, EKE A C, EZEBIALU I U, et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 8 (8) : Cd012464.
- [16] ZABOROWSKI M P, SPACZYNSKI M, NOWAK-MARKWITZ E, et al. Paraneoplastic neurological syndromes associated with ovarian tumors[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141 (1) : 99–108.
- [17] OLSEN M, LOF P, STIEKEMA A, et al. The diagnostic accuracy of human epididymis protein 4 (HE4) for discriminating between benign and malignant pelvic masses: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2021, 100 (10) : 1788–1799.
- [18] RADU M R, PRĂDATU A, DUICĂ F, et al. Ovarian cancer: biomarkers and targeted therapy[J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (6) .
- [19] MENON U, GENTRY-MAHARAJ A, BURNELL M, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) : a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397 (10290) : 2182–2193.
- [20] 体外诊断试剂产品注册技术审评报告: 人外泌体 CA12-5、HE4、C5a 检测试剂盒 (化学发光法) (CSZ2100280) [OL]. <https://www.cmde.org.cn//xwdt/shpbg/20240130133826123.html>.
- [21] CARLSON K J, SKATES S J, SINGER D E. Screening for ovarian cancer[J]. *Ann Intern Med*, 1994, 121 (2) : 124–132.
- [22] BOURNE T H, CAMPBELL S, REYNOLDS K M, et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal

- ultrasonography and colour blood flow imaging[J].*Bmj*, 1993, 306 (6884) : 1025–1029.
- [23] KARLAN B Y, RAFFEL L J, CRVENKOVIC G, et al. Amultidisciplinary approach to the early detection of ovarian carcinoma: rationale, protocol design, and early results[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 169 (3) : 494–501.
- [24] BUYS S S, PARTRIDGE E, BLACK A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial[J].*Jama*, 2011, 305 (22) : 2295–2303.
- [25] ROSENTHAL A N, FRASER L, MANCHANDA R, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule[J].*J Clin Oncol*, 2013, 31 (1) : 49–57.
- [26] WEN H, XU Q, SHENG X, et al. Prevalence and landscape of pathogenic or likely pathogenic germline variants and their association with somatic phenotype in unselected chinese patients with gynecologic cancers[J]. *JAMA Netw Open*, 2023; 6 (7) : e2326437.
- [27] WU X, WU L, KONG B, et al. The first nationwide multicenter prevalence study of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in chinese ovarian cancer patients[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27 (8) : 1650–1657.
- [28] SAMADDER N J, GIRIDHAR K V, BAFFY N, et al. Hereditary Cancer Syndromes–A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast–Ovarian Cancer Syndromes[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94 (6) : 1084–1098.
- [29] PIOMBINO C, CORTESI L, LAMBERTINI M, et al. Secondary prevention in hereditary breast and/or ovarian cancer syndromes other than BRCA[J].*J Oncol*, 2020, 2020: 6384190.
- [30] REID B M, PERMUTH J B, Sellers T A. Epidemiology of ovarian cancer: a review[J].*Cancer Biol Med*, 2017, 14 (1) : 9–32.
- [31] SANTANA DOS SANTOS E, LALLEMAND F, PETITALOT A, et al. HRness in breast and ovarian cancers[J].*Int J Mol Sci*, 2020, 21 (11) : 3850.
- [32] LANG G T, SHI J X, HU X, et al. The spectrum of BRCA mutations and characteristics of BRCA–associated breast cancers in China: screening of 2, 991 patients and 1, 043 controls by next–generation sequencing[J].*Int J Cancer*, 2017, 141 (1) : 129–142.

- [33] COUCH F J, SHIMELIS H, HU C, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer[J].*JAMA Oncol*, 2017, 3 (9) : 1190–1196.
- [34] DALY M B, PAL T, MAXWELL K N, et al. NCCN Guidelines (R) Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024[J].*J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21 (10) : 1000–1010.
- [35] RUSSO A, CALÒ V, BRUNO L, et al. Hereditary ovarian cancer[J].*Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 69 (1) : 28–44.
- [36] KUCHENBAECKER K B, HOPPER J L, BARNES D R, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers[J].*Jama*, 2017, 317 (23) : 2402–2416.
- [37] CRAMER D W, HUTCHISON G B, WELCH W R, et al. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer[J].*N Engl J Med*, 1982, 307 (17) : 1047–1051.
- [38] CUI M H, ZHANG X W, YU T, et al. PMS2 germline mutation c.1577delA (p.Asp526Alafs*69) –induced Lynch syndrome–associated endometrial cancer: a case report[J].*Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (51) : e18279.
- [39] FARKKILA A, GULHAN D C, CASADO J, et al. Immunogenomic profiling determines responses to combined PARP and PD–1 inhibition in ovarian cancer[J].*Nat Commun*, 2020, 11 (1) : 1459.
- [40] MOLDOVAN R, KEATING S, CLANCY T. The impact of risk–reducing gynaecological surgery in premenopausal women at high risk of endometrial and ovarian cancer due to Lynch syndrome[J].*Fam Cancer*, 2015, 14 (1) : 51–60.
- [41] WOOLDERINK J M, DE BOCK G H, DE HULLU J A, et al. Characteristics of Lynch syndrome associated ovarian cancer[J].*Gynecol Oncol*, 2018, 150 (2) : 324–330.
- [42] RYAN N A J, EVANS D G, GREEN K, et al. Pathological features and clinical behavior of Lynch syndrome–associated ovarian cancer[J].*Gynecol Oncol*, 2017, 144 (3) : 491–495.
- [43] ACOG Practice Bulletin No.147: Lynch syndrome[J].*Obstet Gynecol*, 2014, 124 (5) : 1042–1054.
- [44] PIEK J M, VAN DIEST P J, ZWEEMER R P, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer[J].*J Pathol*, 2001, 195 (4) : 451–456.
- [45] PRZYBYCIN C G, KURMAN R J, RONNETT B M, et al. Are

- all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? [J]. *J Surg Pathol*, 2010, 34 (12) : 1407-1416.
- [46] LI J, ABUSHAHIN N, PANG S, et al. Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24 (11) : 1488-1499.
- [47] QIU C, LU N, WANG X, et al. Gene expression profiles of ovarian low-grade serous carcinoma resemble those of fallopian tube epithelium[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147 (3) : 634-641.
- [48] QIU C, WANG Y, WANG X, et al. Combination of TP53 and AGR3 to distinguish ovarian high-grade serous carcinoma from low-grade serous carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52 (6) : 2041-2050.
- [49] MCCLUGGAGE W G, JUDGE M J, CLARKE B A, et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) [J]. *Mod Pathol*, 2015, 28 (8) : 1101-1022.
- [50] MADORE J, REN F, FILALI-MOUHIM A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma[J]. *J Pathol*, 2010, 220 (3) : 392-400.
- [51] BRULS J, SIMONS M, OVERBEEK L I, et al. A national population-based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary[J]. *Virchows Arch*, 2015, 467 (1) : 79-86.
- [52] STRICKLAND S, WASSERMAN J K, 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[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2016, 35 (3) : 191-208.
- [53] YAMASHITA Y, NAGASAKA T, NAIKI-ITO A, et al. Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2015, 28 (1) : 111-117.
- [54] GOTOH O, SUGIYAMA Y, TAKAZAWA Y, et al. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma[J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1) : 4965.
- [55] MOVAHEDI-LANKARANI S, KRISHNAMURTI U, BELL D A, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Tumors of the Ovary, Fallopian Tube, or Peritoneum[EB/OL][Z]. 2020
- [56] UEHARA T, YOSHIDA H, FUKUHARA M, et al. Efficacy

- of ascitic fluid cell block for diagnosing primary ovarian, peritoneal, and tubal cancer in patients with peritoneal carcinomatosis with ascites[J].*Gynecol Oncol*, 2020, 157(2): 398–404.
- [57] WRIGHT A A, BOHLKE K, ARMSTRONG D K, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J].*Gynecol Oncol*, 2016, 143 (1) : 3–15.
- [58] DALY M B, PAL T, BERRY M P, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J].*J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19 (1) : 77–102.
- [59] BHANVADIA V M, SANTWANI P M, VACHHANI J H. Analysis of diagnostic value of cytological smear method versus cell block method in body fluid cytology: study of 150 cases[J].*Ethiop J Health Sci*, 2014, 24 (2) : 125–131.
- [60] WOOLDERINK J M, DE BOCK G H, DE HULLU J A, et al. Characteristics of Lynch syndrome associated ovarian cancer[J].*Gynecol Oncol*, 2018, 150 (2) : 324–330.
- [61] SUE R, NAZNEEN A, SHERRI B, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J].*Genet Med*, 2015, 17 (5) : 405–424.
- [62] KONSTANTINOPOULOS P A, NORQUIST B, LACCHETTI C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline[J].*J Clin Oncol*, 2020, 38 (11) : 1222–1245.
- [63] PALACIOS J, DE LA HOYA M, BELLOSILLO B, et al. Mutational Screening of BRCA1/2 Genes as a Predictive Factor for Therapeutic Response in Epithelial Ovarian Cancer: A Consensus Guide from the Spanish Society of Pathology (SEAP-IAP) and the Spanish Society of Human Genetics (AEGH) [J].*Virchows Arch*, 2020, 476 (2) : 195–207.
- [64] EOH K J, KIM H M, LEE J Y, et al. Mutation landscape of germline and somatic BRCA1/2 in patients with high-grade serous ovarian cancer[J].*BMC Cancer*, 2020, 20 (1) : 204.
- [65] VERGOTE I, RUSTIN G J, EISENHAUER E A, et al. Re: new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[ovarian cancer].*Gynecologic Cancer Intergroup*[J].*J Natl Cancer Inst*, 2000, 92 (18) : 1534–1535.

- [66] RUSTIN G J, MARPLES M, NELSTROP A E, et al. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels[J].*J Clin Oncol*, 2001, 19 (20) : 4054-4057.
- [67] PLOTTI F, GUZZO F, SCHIRO T, et al. Role of human epididymis protein 4 (HE4) in detecting recurrence in CA12-5 negative ovarian cancer patients[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2019: ijgc-2019-000211.
- [68] MURUGAESU N, SCHMID P, DANCEY G, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment[J].*J Clin Oncol*, 2006, 24 (30) : 4862-4866.
- [69] GERSHENSON D M. Management of ovarian germ cell tumors[J].*J Clin Oncol*, 2007, 25 (20) : 2938-2943.
- [70] MANN J R, RAAFAT F, ROBINSON K, et al. The United Kingdom Children' s Cancer Study Group' s second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity[J].*J Clin Oncol*, 2000, 18 (22) : 3809-3818.
- [71] BROWN J, BRADY W E, SCHINK J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord-stromal ovarian tumors: results of a phase 2 trial of the Gynecologic Oncology Group[J].*Cancer*, 2014, 120 (3) : 344-351.
- [72] LYUBIMOVA N V, BEYSHEMBAEV A M, KUSHLINSKIY D N, et al. Granulosa cell tumors of the ovary and inhibin B[J].*Bull Exp Biol Med*, 2011, 150 (5) : 635-638.
- [73] Expert Panel on Women's Imaging, ATRI M, ALABOUSI A, et al. ACR Appropriateness Criteria®Clinically Suspected Adnexal Mass, No Acute Symptoms[J].*J Am Coll Radiol*, 2019, 16 (5S) : S77-S93.
- [74] MOORE R G, MCMEEKIN D S, BROWN A K, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA12-5 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J].*Gynecol Oncol*, 2009, 112 (1) : 40-46.
- [75] JACOBS I, ORAM D, FAIRBANKS J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer[J].*British journal of obstetrics and gynaecology*, 1990, 97 (10) : 922-929.
- [76] BRISTOW R E, SMITH A, ZHANG Z, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay[J].*Gynecol Oncol*, 2013, 128 (2) : 252-259.

- [77] UELAND F R, DESIMONE C P, SEAMON L G, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors[J].*Obstet Gynecol*, 2011, 117 (6) : 1289–1297.
- [78] VAN CALSTER B, VAN HOORDE K, VALENTIN L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study[J].*BMJ*, 2014, 349: g5920.
- [79] GLANC P, BENACERRAF B, BOURNE T, et al. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations[J].*J Ultrasound Med*, 2017, 36 (5) : 849–863.
- [80] ZHUANG Y, WANG T, ZHANG G. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DWI) Parameters in Benign and Malignant Ovarian Tumors with Solid and Cystic Components[J].*J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29 (2) : 105–108.
- [81] FATHI KAZEROONI A, NABIL M, HAGHIGHAT KHAH H, et al. ADC-derived spatial features can accurately classify adnexal lesions[J].*J Magn Reson Imaging*, 2018, 47 (4) : 1061–1071.
- [82] ZHANG H, ZHANG G F, HE Z Y, et al. Prospective evaluation of 3T MRI findings for primary adnexal lesions and comparison with the final histological diagnosis[J].*Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289 (2) : 357–364.
- [83] Expert Panel ON Women’s Imagiug, KANG S K, REINHOLD C, et al. ACR appropriateness criteria® staging and follow-up of ovarian cancer[J].*J Am Coll Radiol*, 2018, 15 (5S) : S198–S207.
- [84] AMERICAN COLLEGE OF O, GYNECOLOGISTS. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses[J].*Obstet Gynecol*, 2007, 110 (1) : 201–214.
- [85] NAM E J, YUN M J, OH Y T, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI[J].*Gynecol Oncol*, 2010, 116(3) : 389–394.
- [86] SANTOSO J T, CANADA T, LATSON B, et al. Prognostic nutritional index in relation to hospital stay in women with gynecologic cancer[J].*Obstet Gynecol*, 2000, 95 (6 Pt 1) : 844–846.
- [87] HENRIKSEN C, PAUR I, PEDERSEN A, et al. Agreement between GLIM and PG-SGA for diagnosis of malnutrition

- depends on the screening tool used in GLIM[J].*Clin Nutr*, 2022, 41 (2) : 329–936.
- [88] LEDERMANN J A, LUVERO D, SHAFER A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24 (9 Suppl 3) : S14–S19.
- [89] HENGEVELD E M, ZUSTERZEEL P L M, LAJER H, et al. The value of surgical staging in patients with apparent early stage epithelial ovarian carcinoma[J].*Gynecol Oncol*, 2019, 154 (2) : 308–313.
- [90] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J].*CA Cancer J Clin*, 2022, 72 (1) : 7–33.
- [91] COLLINS F S, VARMUS H.A new initiative on precision medicine[J].*N Engl J Med*, 2015, 372 (9) : 793–795.
- [92] O’ MALLEY D M, KRIVAK T C, KABIL N, et al. PARP Inhibitors in ovarian cancer: a review[J].*Target Oncol*, 2023, 18 (4) : 471–503.
- [93] LHEUREUX S, BRAUNSTEIN M, OZA A M.Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine[J].*CA Cancer J Clin*, 2019, 69 (4) : 280–304.
- [94] 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[J].*Gynecol Oncol*, 2017, 146 (1) : 3–10.
- [95] WINTER W E, 3rd, MAXWELL G L, TIAN C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study[J].*J Clin Oncol*, 2007, 25 (24) : 3621–3627.
- [96] BRAND A H, DISILVESTRO P A, SEHOULI J, et al. Cytoreductive surgery for ovarian cancer: quality assessment[J].*Ann Oncol*, 2017, 28 (suppl_8) : viii25–viii9.
- [97] CHI D S, FRANKLIN C C, LEVINE D A, et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages III C and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach[J].*Gynecol Oncol*, 2004, 94(3) : 650–654.
- [98] ALETTI G D, DOWDY S C, GOSTOUT B S, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced–stage ovarian cancer[J].*Obstet Gynecol*, 2006, 107 (1) : 77–85.
- [99] EISENHAUER E L, ABU–RUSTUM N R, SONODA Y,

- et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages III C–IV epithelial ovarian cancer[J].*Gynecol Oncol*, 2006, 103 (3) : 1083–1090.
- [100] CHI D S, EISENHAUER E L, ZIVANOVIC O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 114 (1) : 26–31.
- [101] CHI D S, ZIVANOVIC O, LEVINSON K L, et al. The incidence of major complications after the performance of extensive upper abdominal surgical procedures during primary cytoreduction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinomas[J].*Gynecol Oncol*, 2010, 119 (1) : 38–42.
- [102] VERGOTE I, TROPÉ C G, AMANT F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage III C or IV ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363 (10) : 943–953.
- [103] KEHOE S, HOOK J, NANKIVELL M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS) : an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial[J].*Lancet*, 2015, 386 (9990) : 249–257.
- [104] ONDA T, SATOH T, SAITO T, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III / IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602[J].*Eur J Cancer*, 2016, 64: 22–31.
- [105] FAGOTTI A, FERRANDINA G, VIZZIELLI G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial) : Final analysis of peri-operative outcome[J].*Eur J Cancer*, 2016, 59: 22–33.
- [106] LIU E L, MI R R, WANG D H, et al. Application of combined intraperitoneal and intravenous neoadjuvant chemotherapy in senile patients with advanced ovarian cancer and massive ascites[J].*Eur J Gynaecol Oncol*, 2017, 38(2) : 209–213.
- [107] FAGOTTI A, FERRANDINA G, FANFANI F, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13 (8) : 1156–1161.
- [108] SUIDAN R S, RAMIREZ P T, SARASOHN D M, et al.

- A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134 (3) : 455-461.
- [109] SATOH T, HATAE M, WATANABE Y, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (10) : 1727-1732.
- [110] SCHMELE K M, TAO X, FRUMOVITZ M, et al. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116 (2 Pt 1) : 269-273.
- [111] HEYWARD Q D, NASIOUDIS D, CORY L, et al. Lymphadenectomy for early-stage mucinous ovarian carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31 (1) : 104-109.
- [112] NASIOUDIS D, CHAPMAN-DAVIS E, WITKIN S S, et al. Prognostic significance of lymphadenectomy and prevalence of lymph node metastasis in clinically-apparent stage I endometrioid and mucinous ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144 (2) : 414-419.
- [113] HARTER P, SEHOULI J, LORUSSO D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(9) : 822-832.
- [114] OSELEDCHYK A, LEITAO M M JR, KONNER J, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endometrioid or clear cell ovarian cancer in the platinum era: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Cohort Study, 2000-2013[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (12) : 2985-2993.
- [115] LI S, ZHU Z. Chemotherapy is not necessary for early-stage serous and endometrioid ovarian cancer after undergoing comprehensive staging surgery[J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13 (1) : 91.
- [116] NASIOUDIS D, LATIF N A, SIMPKINS F, et al. Adjuvant chemotherapy for early stage endometrioid ovarian carcinoma: an analysis of the National Cancer Data Base[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156 (2) : 315-319.
- [117] TRIMBOS J B, PARMAR M, VERGOTE I, et al. International collaborative ovarian neoplasm trial 1 and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma[J]. *J Natl*

- Cancer Inst, 2003, 95 (2) : 105–112.
- [118] TROPÉ C, KAERN J. Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: review of the literature[J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (20) : 2909–2920.
- [119] GOUY S, SAIDANI M, MAULARD A, et al. Characteristics and prognosis of stage I ovarian mucinous tumors according to expansile or infiltrative type[J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28 (3) : 493–499.
- [120] NASIOUDIS D, MASTROYANNIS S A, ALBRIGHT B B, et al. Adjuvant chemotherapy for stage I ovarian clear cell carcinoma: Patterns of use and outcomes[J]. Gynecol Oncol, 2018, 150 (1) : 14–18.
- [121] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科恶性肿瘤紫杉类药物临床应用专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11 (9) : 57–64.
- [122] BURGER R A, BRADY M F, BOOKMAN M A, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J/CD]. N Engl J Med, 2011, 365 (26) : 2473–2483.
- [123] FERRISS J S, JAVA J J, BOOKMAN M A, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study[J]. Gynecol Oncol, 2015, 139 (1) : 17–22.
- [124] TEWARI K S, BURGER R A, ENSERRO D, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (26) : 2317–2328.
- [125] OZOLS R F, BUNDY B N, GREER B E, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study[J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (17) : 3194–3200.
- [126] BOOKMAN M A. Developmental chemotherapy in advanced ovarian cancer: incorporation of newer cytotoxic agents in a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group (GOG-0182) [J]. Semin Oncol, 2002, 29 (1 Suppl 1) : 20–31.
- [127] KATSUMATA N, YASUDA M, ISONISHI S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016) : a randomised, controlled, open-label trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10) :

- 1020–1026.
- [128] PIGNATA S, SCAMBIA G, KATSAROS D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7) : a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (4) : 396–405.
- [129] VASEY P A, JAYSON G C, GORDON A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96 (22) : 1682–1691.
- [130] PIGNATA S, SCAMBIA G, FERRANDINA G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (27) : 3628–3635.
- [131] ARMSTRONG D K, BUNDY B, WENZEL L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (1) : 34–43.
- [132] ALBERTS D S, LIU P Y, HANNIGAN E V, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335 (26) : 1950–1955.
- [133] MARKMAN M, BUNDY B N, ALBERTS D S, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (4) : 1001–1007.
- [134] BELL J, BRADY M F, YOUNG R C, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 102 (3) : 432–439.
- [135] CHAN J K, TIAN C, FLEMING G F, et al. The potential benefit of 6 vs.3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116 (3) : 301–306.
- [136] 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.
- [137] 中国抗癌协会宫颈癌专业委员会, 李晶, 林伴欣. 妇科肿瘤腹腔热灌注治疗临床药物应用专家共识 (2024 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40 (1) : 62–67.
- [138] 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.
- [139] GARCIA GARCIA Y, DE JUAN FERRÉ A, MENDIOLA C, et al. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer[J].Int J Gynecol Cancer, 2019, 29 (6) : 1050–1056.
- [140] YOU B, SEHGAL V, HOSMANE B, et al. CA–125 KELIM as a potential complementary tool for predicting veliparib benefit: an exploratory analysis from the VELIA/GOG–3005 study[J].J Clin Oncol, 2023, 41 (1) : 107–116.
- [141] YOU B, ROBELIN P, TOD M, et al. CA–125 ELIMination rate constant K (KELIM) is a marker of chemosensitivity in patients with ovarian cancer: results from the phase II CHIVA trial[J].Clin Cancer Res, 2020, 26 (17) : 4625–4632.
- [142] FUNG–KEE–FUNG M, OLIVER T, ELIT L, et al. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer[J].Curr Oncol, 2007, 14 (5) : 195–208.
- [143] PARMAR M K, LEDERMANN J A, 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[J].Lancet, 2003, 361 (9375) : 2099–2106.
- [144] GRIFFITHS R W, ZEE Y K, EVANS S, et al. Outcomes after multiple lines of chemotherapy for platinum–resistant epithelial cancers of the ovary, peritoneum, and fallopian tube[J].Int J Gynecol Cancer, 2011, 21 (1) : 58–65.
- [145] NISHINO M, JAGANNATHAN J P, RAMAIYA N H, et al. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know[J].AJR Am J Roentgenol, 2010, 195 (2) : 281–289.
- [146] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised

- RECIST guideline (version 1.1) [J].*Eur J Cancer*, 2009, 45 (2) : 228–247.
- [147] AN M W, HAN Y, MEYERS J P, et al. Clinical utility of metrics based on tumor measurements in phase ii trials to predict overall survival outcomes in phase iii trials by using resampling methods[J].*J Clin Oncol*, 2015, 33 (34) : 4048–4057.
- [148] GYNECOLOGIC ONCOLOGY G, MARKMAN M, BLESSING J, 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[J].*Gynecol Oncol*, 2006, 101 (3) : 436–440.
- [149] RUSTIN G J, VAN DER BURG M E, GRIFFIN C L, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955) : a randomised trial[J].*Lancet*, 2010, 376 (9747) : 1155–1163.
- [150] HARTEP, DU BOIS A, HAHMANN M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial[J].*Ann Surg Oncol*, 2006, 13 (12) : 1702–1710.
- [151] RAJA F A, COUNSELL N, COLOMBO N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data[J].*Ann Oncol*, 2013, 24 (12) : 3028–3034.
- [152] LAWRIE T A, BRYANT A, CAMERON A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer[J].*Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013 (7) : CD006910.
- [153] 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[J].*Lancet*, 2009, 374 (9698) : 1331–1338.
- [154] STRAUSS H G, HENZE A, TEICHMANN A, et al. Phase II trial of docetaxel and carboplatin in recurrent platinum-sensitive ovarian, peritoneal and tubal cancer[J].*Gynecol Oncol*, 2007, 104 (3) : 612–616.
- [155] 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].*J Clin Oncol*, 2006, 24 (29) : 4699–4707.

- [156] ROSE P G. Gemcitabine reverses platinum resistance in platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15 Suppl 1: 18–22.
- [157] WAGNER U, MARTH C, LARGILLIER R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107 (4): 588–591.
- [158] GLADIEFF L, FERRERO A, DE RAUGLAUDRE G, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23 (5): 1185–1189.
- [159] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科恶性肿瘤聚乙二醇化脂质体多柔比星临床应用专家共识[J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29 (7): 481–488.
- [160] PIGNATA S, LORUSSO D, SCAMBIA G, et al. Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (5): 561–568.
- [161] 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]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (6): 890–896.
- [162] MUTCH D G, 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]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (19): 2811–2818.
- [163] MARKMAN M. Pegylated liposomal doxorubicin: appraisal of its current role in the management of epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2011, 3: 219–225.
- [164] MATSUMOTO K, KATSUMATA N, YAMANAKA Y, et al. The safety and efficacy of the weekly dosing of irinotecan for platinum- and taxanes-resistant epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 100 (2): 412–416.
- [165] BOLIS G, D'INCALCI M, GRAMELLINI F, et al. Adriamycin in ovarian cancer patients resistant to cyclophosphamide[J]. *Eur J Cancer* (1965), 1978, 14(12): 1401–1402.
- [166] DE PALO G M, DE LENA M, DI RE F, et al. Melphalan versus adriamycin in the treatment of advanced carcinoma of

- the ovary[J].Surg Gynecol Obstet, 1975, 141 (6) : 899-902.
- [167] YOKOYAMA Y, MIZUNUMA H.Recurrent epithelial ovarian cancer and hormone therapy[J].World J Clin Cases, 2013, 1 (6) : 187-190.
- [168] MARKMAN M, ISEMINGER K A, HATCH K D, et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Ancillary Report[J].Gynecol Oncol, 1996, 62 (1) : 4-6.
- [169] RAO G G, MILLER D S.Hormonal therapy in epithelial ovarian cancer[J].Expert Rev Anticancer Ther, 2006, 6(1) : 43-47.
- [170] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体临床应用指南 (2022 版) [J]. 现代妇产科进展, 2023, 32 (1) : 1-13.
- [171] PUJADE-LAURAIN 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].J Clin Oncol, 2014, 32 (13) : 1302-1308.
- [172] POVEDA A M, SELLE F, HILPERT F, et al. Bevacizumab combined with weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, or topotecan in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: analysis by chemotherapy cohort of the randomized phase III aurelia trial[J].J Clin Oncol, 2015, 33 (32) : 3836-3838.
- [173] AGHAJANIAN C, BLANK S V, GOFF B A, 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].J Clin Oncol, 2012, 30 (17) : 2039-2045.
- [174] AGHAJANIAN C, GOFF B, NYCUM L R, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer[J].Gynecol Oncol, 2015, 139 (1) : 10-16.
- [175] COLEMAN R L, BRADY M F, HERZOG T J, 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[J].Lancet Oncol, 2017, 18 (6) : 779-791.

- [176] LIU G, FENG Y, LI J, et al. A novel combination of niraparib and anlotinib in platinum-resistant ovarian cancer: efficacy and safety results from the phase II, multi-center ANNIE study[J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 54: 101767.
- [177] LAN C Y, ZHAO J, YANG F, et al. Anlotinib combined with TQB2450 in patients with platinum-resistant or -refractory ovarian cancer: a multi-center, single-arm, phase Ib trial[J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3 (7) : 100689.
- [178] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 卵巢癌 PARP 抑制剂临床应用指南 (2022 版) [J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31 (8) : 561-572.
- [179] LI N, ZHANG Y, WANG J, et al. Fuzuloparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (FZOCUS-2) : a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (22) : 2436-2446.
- [180] LUCK GILBERT, AND OAKNIN, URSULA A MATULONIS, et al. Safety and efficacy of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRalpha) -targeting antibody-drug conjugate (ADC) , in combination with bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 170: 241-247.
- [181] KTAHLEEN N MOORE, ANTOINE ANGELERGUES, GOTTFRIED, KONECNY, et al. Mirvetuximab soravtansine in fr α -positive, platinum-resistant ovarian cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2023, 389 (23) : 2162-2174.
- [182] MERIC-BERNSTAM F, MAKKER V, OAKNIN A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-pan tumor 02 phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 (1) : 47-58.
- [183] COLEMAN R L, SPIRTOS N M, ENSERRO D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (20) : 1929-1939.
- [184] MATAK L, MIKUS M, CORIC M, et al. Comparison end-to-end anastomosis with ostomy after secondary surgical cytoreduction for recurrent high-grade serous ovarian cancer: observational single-center study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2023, 308 (1) : 231-237.
- [185] SHI T, ZHU J, FENG Y, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1) :

- a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (4) : 439-449.
- [186] JIANG R, FENG Y, CHEN Y, et al. Surgery versus no surgery in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: final overall survival analysis of the SOC-1 randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2024.
- [187] VERGOTE I, GONZALEZ-MARTIN A, LORUSSO D, et al. Clinical research in ovarian cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer InterGroup[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23 (8) : e374-e384.
- [188] TIAN W J, CHI D S, SEHOULI J, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19 (2) : 597-604.
- [189] SERGIO P, GIUSEPPE F, ANGIOLO G, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (28) : 4642-4648.
- [190] VERGOTE I, DU BOIS A, FLOQUET A, et al. Overall survival results of AGO-OVAR16: a phase 3 study of maintenance pazopanib versus placebo in women who have not progressed after first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155 (2) : 186-191.
- [191] COPELAND L J, BRADY M F, BURGER R A, et al. Phase III randomized trial of maintenance taxanes versus surveillance in women with advanced ovarian/tubal/peritoneal cancer: a gynecologic oncology group 0212: NRG oncology study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (35) : 4119-4128.
- [192] MCLORNAN D P, LIST A, MUFTI G J. Applying synthetic lethality for the selective targeting of cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (18) : 1725-1735.
- [193] PERREN T J, SWART A M, PFISTERER J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (26) : 2484-2496.
- [194] RAY-COQUARD I, PAUTIER P, PIGNATA S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (25) : 2416-2428.
- [195] HARDESTY M M, KRIVAK T C, WRIGHT G S, et al. OVARIO phase II trial of combination niraparib plus bevacizumab maintenance therapy in advanced ovarian cancer following

- first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166 (2) : 219–229.
- [196] MOORE K, COLOMBO N, SCAMBIA G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26) : 2495–2505.
- [197] GONZÁLEZ-MARTÍN A, POTHURI B, VERGOTE I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (25) : 2391–2402.
- [198] LI N, ZHU J, YIN R, et al. Treatment with niraparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA oncology*, 2023, 9 (9) : 1230–1237.
- [199] LINGYING WU, NING LI, JING WANG, et al. Fuzuloparib as maintenance therapy in patients with advanced ovarian cancer after a response to first-line platinum-based chemotherapy: Results from a randomized, placebo-controlled, phase III trial. 2024 SGO. Poster Number 111.
- [200] WU X, LIU J, WANG J, et al. Senaparib as first-line maintenance therapy in advanced ovarian cancer: a randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30 (6) : 1612–1621.
- [201] LI J, GUO C Y, CHEN X, et al. First evidence of olaparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed BRCA mtd-tgpe ovarian cancer: a real-world multicenter study[J]. *Annals of oncology*, 2023, 34: S1584–S1598.
- [202] HARDESTY M M, KRIVAK T C, WRIGHT G S, et al. OVARIO phase II trial of combination niraparib plus bevacizumab maintenance therapy in advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166 (2) : 219–229.
- [203] AGHAJANIAN C, BLANK S V, GOFF B A, 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]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (17) : 2039–2045.
- [204] PIGNATA S, LORUSSO D, JOLY F, et al. Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (2) : 267–276.
- [205] LEDERMANN J, HARTER P, GOURLEY C, et al.

- Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer[J].*N Engl J Med*, 2012, 366 (15) : 1382-1392.
- [206] PUJADE-LAURINE E, LEDERMANN J A, 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[J].*Lancet Oncol*, 2017, 18 (9) : 1274-1284.
- [207] POVEDA A, FLOQUET A, LEDERMANN J A, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation[J].*Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38 (15) : 6002.
- [208] MIRZA M R, MONK B J, HERRSTEDT J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer[J].*N Engl J Med*, 2016, 375 (22) : 2154-2164.
- [209] MATULONIS U, HERRSTEDT J, OZA A, et al. Long-term safety and secondary efficacy endpoints in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in recurrent ovarian cancer[J].*Gynecologic Oncology*, 2021, 162: S24-S25.
- [210] WU X H, ZHU J Q, YIN R T, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA) : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial[J].*Ann Oncol*, 2021, 32 (4) : 512-521.
- [211] LI N, ZHANG Y Z, WANG J, et al. Fuzuloparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial[J].*Gynecologic Oncology*, 2021, 162: S57-S58.
- [212] WU X, ZHU J, YIN R, et al. Niraparib maintenance therapy using an individualised starting dose in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NORA) : final overall survival analysis of a phase 3 randomised, placebo-controlled trial[J].*E Clinical Medicine*, 2024, 72: 102629.
- [213] GAO Q, ZHU J, ZHAO W, et al. Overall survival (OS) in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) treated with olaparib maintenance monotherapy: Update from the L-MOCA trial[J].*Journal of clinical oncology*, 2024, 42 (16-Supple) : 5559.

- [214] 张莉, 邢亚群, 江洁美, 等. 安罗替尼致高血压的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(20): 2351-2357.
- [215] DE JESUS-GONZALEZ N, ROBINSON E, MOSLEHI J, et al. Management of antiangiogenic therapy-induced hypertension[J]. Hypertension, 2012, 60(3): 607-615.
- [216] 张超, 陶莹, 高文仓. 抗血管生成药物相关蛋白尿研究进展[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(5): 471-475.
- [217] IZZEDINE H, MASSARD C, SPANO J P, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: mechanisms, significance and management[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(2): 439-448.
- [218] BROSE M S, FRENETTE C T, KEEFE S M, et al. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective[J]. Semin Oncol, 2014, 41 Suppl 2: S1-S16.
- [219] GERENDASH B S, CREEL P A. Practical management of adverse events associated with cabozantinib treatment in patients with renal-cell carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 5053-5064.
- [220] PRESSLEY R H, MUNTZ H G, FALKENBERRY S, et al. Serum lactic dehydrogenase as a tumor marker in dysgerminoma[J]. Gynecol Oncol, 1992, 44(3): 281-283.
- [221] YAMASHITA K, YAMOTO M, SHIKONE T, et al. Production of inhibin A and inhibin B in human ovarian sex cord stromal tumors[J]. Am J Obstet Gynecol, 1997, 177(6): 1450-1457.
- [222] GOURLEY C, FARLEY J, PROVENCHER D M, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(9 Suppl 3): S9-S13.
- [223] MORICE P, GOUY S, LEARY A. Mucinous ovarian carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(13): 1256-1266.
- [224] ZHOU L, YAO L, DAI L, et al. Ovarian endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma: a 21-year retrospective study[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1): 63.
- [225] ZHU C, XU Z, ZHANG T, et al. Updates of pathogenesis, diagnostic and therapeutic perspectives for ovarian clear cell carcinoma[J]. J Cancer, 2021, 12(8): 2295-2316.
- [226] YANG Q, ZHANG C, REN Y, et al. Genomic characterization of Chinese ovarian clear cell carcinoma identifies driver genes by whole exome sequencing[J].

- Neoplasia, 2020, 22 (9) : 399–430.
- [227] KIM S I, LEE J W, LEE M, et al. Genomic landscape of ovarian clear cell carcinoma via whole exome sequencing[J]. Gynecol Oncol, 2018, 148 (2) : 375–382.
- [228] ALSOP K, FEREDAY S, MELDRUM C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation–positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group[J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (21) : 2654–2663.
- [229] ZHU J, KE G, BI R, et al. Clinicopathological and survival characteristic of mismatch repair status in ovarian clear cell carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2020, 122 (3) : 538–546.
- [230] OKAMOTO A, GLASSPOOL R M, MABUCHI S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24 (9 Suppl 3) : S20–S25.
- [231] NASIOUDIS D, CHAPMAN–DAVIS E, FREY M K, et al. Could fertility–sparing surgery be considered for women with early stage ovarian clear cell carcinoma?[J]. J Gynecol Oncol, 2017, 28 (6) : e71.
- [232] MAGAZZINO F, KATSAROS D, OTTAIANO A, et al. Surgical and medical treatment of clear cell ovarian cancer: results from the multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) 9 retrospective study[J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21 (6) : 1063–1070.
- [233] NAKONECHNY Q B, GILKS C B. Ovarian cancer in hereditary cancer susceptibility syndromes[J]. Surg Pathol Clin, 2016, 9 (2) : 189–199.
- [234] Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention[J]. Fam Cancer, 2013, 12 (2) : 273–277.
- [235] CHUI M H, RYAN P, RADIGAN J, et al. The histomorphology of Lynch syndrome–associated ovarian carcinomas: toward a subtype–specific screening strategy[J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38 (9) : 1173–1181.
- [236] PRENDERGAST E N, HOLZAPFEL M, MUELLER J J, et al. Three versus six cycles of adjuvant platinum–based chemotherapy in early stage clear cell ovarian carcinoma – A multi–institutional cohort[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144 (2) : 274–278.
- [237] 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.

- [238] HEINZELMANN-SCHWARZ V A, GARDINER-GARDEN M, HENSHALL S M, et al. A distinct molecular profile associated with mucinous epithelial ovarian cancer[J].*Br J Cancer*, 2006, 94 (6) : 904-913.
- [239] MASSAD L S, GAO F, HAGEMANN I, et al. Clinical outcomes among women with mucinous adenocarcinoma of the ovary[J].*Gynecol Obstet Invest*, 2016, 81 (5) : 411-415.
- [240] SEIDMAN J D, KURMAN R J, RONNETT B M. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis[J].*Am J Surg Pathol*, 2003, 27(7) : 985-993.
- [241] DE WAAL Y R, THOMAS C M, OEI A L, et al. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19 (7) : 1160-1165.
- [242] MACKENZIE R, KOMMOSS S, WINTERHOFF B J, et al. Targeted deep sequencing of mucinous ovarian tumors reveals multiple overlapping RAS-pathway activating mutations in borderline and cancerous neoplasms[J].*BMC Cancer*, 2015, 15: 415.
- [243] LIN W L, KUO W H, CHEN F L, et al. Identification of the coexisting HER2 gene amplification and novel mutations in the HER2 protein-overexpressed mucinous epithelial ovarian cancer[J].*Ann Surg Oncol*, 2011, 18 (8) : 2388-2394.
- [244] CHANG K L, LEE M Y, CHAO W R, et al. The status of Her2 amplification and Kras mutations in mucinous ovarian carcinoma[J].*Hum Genomics*, 2016, 10 (1) : 40.
- [245] KELEMEN L E, KOBEL M. Mucinous carcinomas of the ovary and colorectum: different organ, same dilemma[J].*Lancet Oncol*, 2011, 12 (11) : 1071-1080.
- [246] GEMIGNANI M L, SCHLAERTH A C, BOGOMOLNIY F, et al. Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma[J].*Gynecol Oncol*, 2003, 90 (2) : 378-381.
- [247] LIN W, CAO D, SHI X, et al. Oncological and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery for stage i mucinous ovarian carcinoma[J].*Front Oncol*, 2022, 12: 856818.
- [248] SCHMELER K M, TAO X, FRUMOVITZ M, et al. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary[J].*Obstet Gynecol*, 2010, 116 (2 Pt

- 1) : 269–273.
- [249] HEYWARD Q D, NASIOUDIS D, CORY L, et al. Lymphadenectomy for early-stage mucinous ovarian carcinoma[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31 (1) : 104–109.
- [250] NASIOUDIS D, CHAPMAN-DAVIS E, WITKIN S S, et al. Prognostic significance of lymphadenectomy and prevalence of lymph node metastasis in clinically-apparent stage I endometrioid and mucinous ovarian carcinoma[J].*Gynecol Oncol*, 2017, 144 (2) : 414–419.
- [251] ROSENDAHL M, HAUEBERG OESTER L A, HOGDALL C K. The importance of appendectomy in surgery for mucinous adenocarcinoma of the ovary[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27 (3) : 430–436.
- [252] CHENG A, LI M, KANIS M J, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms ? A retrospective study and meta-analysis[J].*Gynecol Oncol*, 2017, 144 (1) : 215–222.
- [253] DIETRICH C S, 3RD, DESIMONE C P, MODESITT S C, et al. Primary appendiceal cancer: gynecologic manifestations and treatment options[J].*Gynecol Oncol*, 2007, 104 (3) : 602–606.
- [254] PERREN T J. Mucinous epithelial ovarian carcinoma[J].*Ann Oncol*, 2016, 27 Suppl 1: i53–i57.
- [255] ALEXANDRE J, RAY-COQUARD I, SELLE F, et al. Mucinous advanced epithelial ovarian carcinoma: clinical presentation and sensitivity to platinum-paclitaxel-based chemotherapy, the GINECO experience[J].*Ann Oncol*, 2010, 21 (12) : 2377–2381.
- [256] KARABUK E, KOSE M F, HIZLI D, et al. Comparison of advanced stage mucinous epithelial ovarian cancer and serous epithelial ovarian cancer with regard to chemosensitivity and survival outcome: a matched case-control study[J].*J Gynecol Oncol*, 2013, 24 (2) : 160–166.
- [257] GERSHENSON D M. Low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum[J].*Ann Oncol*, 2016, 27 Suppl 1: i45–i49.
- [258] MEINHOLD-HEERLEIN I, BAUERSCHLAG D, HILPERT F, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential[J].*Oncogene*, 2005, 24 (6) : 1053–1065.
- [259] CHENG X, JIANG R, LI Z T, et al. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent mucinous epithelial

- ovarian cancer(mEOC)[J].*Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(10): 1105–1108.
- [260] PRAT J, D'ANGELO E, ESPINOSA I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics[J].*Hum Pathol*, 2018, 80: 11–27.
- [261] MALPICA A, DEEVERS M T, LU K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system[J].*Am J Surg Pathol*, 2004, 28 (4) : 496–504.
- [262] 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.
- [263] 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.
- [264] 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.
- [265] 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.
- [266] CHEASLEY D, NIGAM A, ZETHOVEN M, et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities[J].*J Pathol*, 2021, 253 (1) : 41–54.
- [267] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma[J].*Nature*, 2011, 474(7353): 609–615.
- [268] PATCH A M, CHRISTIE E L, ETEMADMOGHADAM D, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer[J].*Nature*, 2015, 521 (7553) : 489–494.
- [269] GERSHENSON D M, SUN C C, WESTIN S N, et al. The genomic landscape of low-grade serous ovarian/peritoneal carcinoma and its impact on clinical outcomes[J].*Gynecol Oncol*, 2022, 165 (3) : 560–567.
- [270] 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.
- [271] 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.
- [272] 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 overtreatment without compromising survival? [J].Gynecol Oncol, 2017, 147(1): 85-91.
- [273] 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.
- [274] GERSHENSON D M, MILLER A, BRADY W E, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS) : an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial[J].Lancet, 2022, 399 (10324) : 541-553.
- [275] COLOMBO N, SESSA C, DU BOIS A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†[J].Ann Oncol, 2019, 30 (5) : 672-705.
- [276] SALAMA A K S, LI S, MACRAE E R, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with braf (v600e) mutations: results of the NCI-MATCH trial subprotocol H[J].J Clin Oncol, 2020, 38 (33) : 3895-3904.
- [277] DE NONNEVILLE A, ZEMMOUR C, FRANK S, et al. Clinicopathological characterization of a real-world multicenter cohort of endometrioid ovarian carcinoma: Analysis of the French national ESME-Unicancer database[J].Gynecol Oncol, 2021, 163 (1) : 64-71.
- [278] MICHELS K A, PFEIFFER R M, BRINTON L A, et al. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers[J].JAMA Oncol, 2018, 4 (4) : 516-521.
- [279] ZHAO Y, WANG S, QU Y M, et al. Prognostic analysis for Chinese patients with stage I ovarian endometrioid carcinoma[J].J Ovarian Res, 2017, 10 (1) : 63.
- [280] NASIOUDIS D, LATIF N A, SIMPKINS F, et al. Adjuvant chemotherapy for early stage endometrioid ovarian carcinoma: an analysis of the national cancer data base[J].Gynecol Oncol, 2020, 156 (2) : 315-319.
- [281] DEL CARMEN M G, BIRRER M, SCHORGE J O.

- Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125 (1) : 271–277.
- [282] PACAUT C, BOURMAUD A, RIVOIRARD R, et al. Uterine and ovary carcinosarcomas: outcome, prognosis factors, and adjuvant therapy[J]. *Am J Clin Oncol*, 2015, 38 (3) : 272–277.
- [283] GEORGE E M, HERZOG T J, NEUGUT A I, et al. Carcinosarcoma of the ovary: natural history, patterns of treatment, and outcome[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131 (1) : 42–45.
- [284] MANO M S, ROSA D D, AZAMBUJA E, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17 (2) : 316–324.
- [285] BERTON–RIGAUD D, DEVOUASSOUX–SHISHEBORAN M, LEDERMANN J A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(9 Suppl 3) : S55–S60.
- [286] JERNIGAN A M, FADER A N, NUTTER B, et al. Ovarian carcinosarcoma: effects of cytoreductive status and platinum–based chemotherapy on survival[J]. *Obstet Gynecol Int*, 2013, 2013: 490508.
- [287] CHUN K C, KIM J J, KIM D Y, et al. Optimal debulking surgery followed by paclitaxel/platinum chemotherapy is very effective in treating ovarian carcinosarcomas: a single center experience[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2011, 72 (3) : 208–214.
- [288] BROWN E, STEWART M, RYE T, et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center[J]. *Cancer*, 2004, 100 (10) : 2148–2153.
- [289] SILASI D A, ILLUZZI J L, KELLY M G, et al. Carcinosarcoma of the ovary[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18 (1) : 22–29.
- [290] DUSKA L R, GARRETT A, ELTABBAKH G H, et al. Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed müllerian tumors of the ovary[J]. *Gynecol Oncol*, 2002, 85(3) : 459–463.
- [291] INTHASORN P, BEALE P, DALRYMPLE C, et al. Malignant mixed müllerian tumour of the ovary: prognostic factor and response of adjuvant platinum–based chemotherapy[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2003, 43(1) : 61–64.
- [292] RAUH–HAIN J A, GROWDON W B, RODRIGUEZ N, et al. Carcinosarcoma of the ovary: a case–control study[J].

- Gynecol Oncol, 2011, 121 (3) : 477-481.
- [293] LEISER A L, CHI D S, ISHILL N M, et al. Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane: the memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience[J].Gynecol Oncol, 2007, 105 (3) : 657-661.
- [294] RUTLEDGE T L, GOLD M A, MCMEEKIN D S, et al. Carcinosarcoma of the ovary—a case series[J].Gynecol Oncol, 2006, 100 (1) : 128-132.
- [295] CADRON I, LEUNEN K, VAN GORP T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms[J].J Clin Oncol, 2007, 25 (20) : 2928-2937.
- [296] PRAT J, DE NICTOLIS M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion[J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26 (9) : 1111-1128.
- [297] FISCHEROVA D, ZIKAN M, DUNDR P, et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors[J].Oncologist, 2012, 17 (12) : 1515-1533.
- [298] REN J, PENG Z, YANG K. A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors[J].Gynecol Oncol, 2008, 110 (2) : 162-167.
- [299] LEAKE J F, CURRIE J L, ROSENSHEIN N B, et al. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential[J].Gynecol Oncol, 1992, 47 (2) : 150-158.
- [300] WANG D, JIA S, JIA C, et al. Oncological and reproductive outcomes after fertility-sparing surgery in patients with seromucinous borderline ovarian tumor: results of a large retrospective study[J].Gynecol Oncol, 2022, 165 (3) : 446-452.
- [301] HARTEP, GERSHENSON D, LHOMME C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors) [J].Int J Gynecol Cancer, 2014, 24 (9 Suppl 3) : S5-S8.
- [302] BARNHILL D R, KURMAN R J, BRADY M F, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a gynecologic oncology group study[J].J Clin Oncol, 1995, 13 (11) : 2752-2756.
- [303] PLETT H, HARTEP, ATASEVEN B, et al. Fertility-sparing surgery and reproductive-outcomes in patients with borderline ovarian tumors[J].Gynecol Oncol, 2020, 157(2) :

- 411–417.
- [304] WINGO S N, KNOWLES L M, CARRICK K S, et al. Retrospective cohort study of surgical staging for ovarian low malignant potential tumors[J].*Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194 (5) : e20–e22.
- [305] WINTER W E, KUCERA P R, RODGERS W, et al. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential[J].*Obstet Gynecol*, 2002, 100 (4) : 671–676.
- [306] GERSHENSON D M, SILVA E G. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants[J].*Cancer*, 1990, 65 (3) : 578–585.
- [307] SHIH K K, ZHOU Q C, AGHAJANIAN C, et al. Patterns of recurrence and role of adjuvant chemotherapy in stage II – IV serous ovarian borderline tumors[J].*Gynecol Oncol*, 2010, 119 (2) : 270–273.
- [308] SUTTON G P, BUNDY B N, OMURA G A, et al. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study) [J].*Gynecol Oncol*, 1991, 41 (3) : 230–233.
- [309] KENNEDY A W, HART W R. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors) .A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma[J].*Cancer*, 1996, 78 (2) : 278–286.
- [310] BOURDEL N, HUCHON C, ABDEL WAHAB C, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation[J].*J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(1) : 101966.
- [311] PECTASIDES D, PECTASIDES E, PSYRRI A. Granulosa cell tumor of the ovary[J].*Cancer Treat Rev*, 2008, 34 (1) : 1–12.
- [312] AL HARBI R, MCNEISH I A, EL-BAHRAWY M. Ovarian sex cord-stromal tumors: an update on clinical features, molecular changes, and management[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31 (2) : 161–168.
- [313] YOUNG R H, DICKERSIN G R, SCULLY R E. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathological analysis of 125 cases[J].*Am J Surg Pathol*, 1984, 8 (8) : 575–596.

- [314] STENWIG J T, HAZEKAMP J T, BEECHAM J B. Granulosa cell tumors of the ovary: a clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up[J]. *Gynecol Oncol*, 1979, 7 (2) : 136-152.
- [315] FOX H, AGRAWAL K, LANGLEY F A. A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis[J]. *Cancer*, 1975, 35 (1) : 231-241.
- [316] HALTIA U M, HALLAMAA M, TAPPER J, et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Mullerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144 (1) : 83-89.
- [317] TANDON R, GOEL P, SAHA P K, et al. A rare ovarian tumor-Sertoli-Leydig cell tumor with heterologous element[J]. *MedGenMed*, 2007, 9 (4) : 44.
- [318] YOUNG R H, SCULLY R E. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 1985, 9 (8) : 543-569.
- [319] LHOMME C, LEARY A, UZAN C, et al. Adjuvant chemotherapy in stage I ovarian germ cell tumors: should indications and treatment modalities be different in young girls and adults?[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (25) : 2815-2816.
- [320] SCHNEIDER D T, CALAMINUS G, WESSALOWSKI R, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (12) : 2357-2363.
- [321] PARK J Y, JIN K L, KIM D Y, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125 (1) : 80-86.
- [322] HOMESLEY H D, BUNDY B N, HURTEAU J A, et al. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 72 (2) : 131-137.
- [323] PAUTIER P, GUTIERREZ-BONNAIRE M, REY A, et al. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18 (3) : 446-452.
- [324] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科肿瘤铂类药物临床应用指南 [J]. *协和医学杂志*, 2021, 12 (6) : 881-901.
- [325] COLOMBO N, PARMA G, ZANAGNOLO V, et al.

- Management of ovarian stromal cell tumors[J].*J Clin Oncol*, 2007, 25 (20) : 2944–2951.
- [326] MANGILI G, OTTOLINA J, GADDUCCI A, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary[J].*Br J Cancer*, 2013, 109 (1) : 29–34.
- [327] KORACH J, PERRIT, BEINER M, et al. Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19 (5) : 830–833.
- [328] HUBBARD A K, POYNTER J N. Global incidence comparisons and trends in ovarian germ cell tumors by geographic region in girls, adolescents and young women: 1988–2012[J].*Gynecol Oncol*, 2019, 154 (3) : 608–615.
- [329] LOW J J, PERRIN L C, CRANDON A J, et al. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases[J].*Cancer*, 2000, 89 (2) : 391–398.
- [330] BROWN J, FRIEDLANDER M, BACKES F J, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24 (9 Suppl 3) : S48–S54.
- [331] PARKINSON C A, HATCHER H M, AJITHKUMAR T V. Management of malignant ovarian germ cell tumors[J].*Obstet Gynecol Surv*, 2011, 66 (8) : 507–514.
- [332] BORAN N, TULUNAY G, CALISKAN E, et al. Pregnancy outcomes and menstrual function after fertility sparing surgery for pure ovarian dysgerminomas[J].*Arch Gynecol Obstet*, 2005, 271 (2) : 104–108.
- [333] PECTASIDES D, PECTASIDES E, KASSANOS D. Germ cell tumors of the ovary[J].*Cancer Treat Rev*, 2008, 34 (5) : 427–441.
- [334] MAHDI H, SWENSEN R E, HANNA R, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary[J].*Br J Cancer*, 2011, 105 (4) : 493–497.
- [335] 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].*J Pediatr Surg*, 2004, 39 (3) : 424–429.
- [336] MANGILI G, SCARFONE G, GADDUCCI A, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? a multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9) [J].*Gynecol Oncol*, 2010, 119 (1) :

- 48-52.
- [337] BILLMIRE D F, CULLEN J W, RESCORLA F J, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (5) : 465-470.
- [338] PATTERSON D M, MURUGAESU N, HOLDEN L, et al. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18 (1) : 43-50.
- [339] MANGILI G, SIGISMONDI C, LORUSSO D, et al. Surveillance policy for stage IA malignant ovarian germ cell tumors in children and young adults[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (25) : 2814-2815.
- [340] WILLIAMS S, BLESSING J A, LIAO S Y, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the gynecologic oncology group[J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12 (4) : 701-706.
- [341] 中华医学会妇科肿瘤学分会. 妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南 (2023 版) [J]. *现代妇产科进展*, 2023, 32 (5) : 321-348.
- [342] FULHAM M J, CARTER J, BALDEY A, et al. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112 (3) : 462-468.
- [343] RISUM S, HØGDALL C, MARKOVA E, et al. Influence of 2- (18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19 (4) : 600-604.
- [344] SALANI R, BACKES F J, FUNG M F, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: society of gynecologic oncologists recommendations[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204 (6) : 466-478.