

文章编号:1003-6946(2024)02-0116-06

2023 年欧洲肿瘤内科学会《新诊断和复发性上皮性卵巢癌的诊断、治疗和随访临床实践指南》解读

陈静红,尹如铁

(四川大学华西第二医院妇产科 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室,四川 成都 610041)

中图分类号:R737.31

文献标志码:B

在女性生殖系统恶性肿瘤中,卵巢癌发病率在全球排名第三,死亡率仅次于宫颈癌。在发达国家,卵巢癌是死亡率最高的女性生殖系统恶性肿瘤。2020 年全球新增卵巢癌 313959 例,同年因本病死亡患者共 207252 例^[1]。上皮性卵巢癌(EOC)是一类高度异质性的实体肿瘤。欧洲肿瘤内科学会(ESMO)于 2023 年 10 月发布了新诊断和复发性 EOC 的诊断、治疗和随访指南^[2]。本指南依据循证医学证据(证据和推荐水平从高到低分别为 I ~ V 级和 A ~ E),并增加 ESMO-临床获益量表(MCBS)^[3]和 ESMO 分子靶点临床可操作性量表(ESCAT)评估工具^[4]。现对其进行解读,以期更好地指导临床实践。

1 欧洲肿瘤内科学会指南推荐评估工具

ESMO-MCBS 用于评估抗肿瘤临床研究获益程度^[3]。以治愈性目的进行的研究分为 A、B、C 共 3 个等级。非治愈性目的研究根据不同研究终点分为 1 ~ 5 级。评分由 ESMO-MCBS 工作组计算,分级越高,临床获益越大。本指南采用 ESMO-MCBS v1.1 版本。

ESCAT 是由 ESMO 转化研究和精准医学工作组发起的合作项目,用于基因组驱动的疗效分析^[4]。该量表制定了 6 个水平的临床证据。I 级分子靶标对应的靶向药物能够有效治疗疾病,应纳入常规使用。II 级靶标即指可能获益但需要额外数据的研究性靶标。III ~ IV 级分子靶标为缺乏本肿瘤类型的临床试验,或仅有动物试验数据。V 级靶标指可获得客观缓解但缺乏临床意义,建议联合治疗的靶标。X 级即缺乏证据支持,不考虑用于临床治疗。

2 上皮性卵巢癌诊断、病理学和分子特征

指南:怀疑 EOC 时,应完善血清肿瘤糖类抗原(CA₁₂₅),盆腔超声和胸部、腹部、盆腔计算机断层扫描(CT)(证据等级:III级,推荐等级:A)。应由妇科病理学专家根据 2020 年世界卫生组织(WHO)分类进行病理学诊断(证据等级:IV级,推荐等级:A)。所有高

级别卵巢癌患者在诊断时应进行胚系和(或)体细胞乳腺癌易感基因(BRCA)突变检测;晚期高级别肿瘤推荐进行同源重组修复缺陷(HRD)检测(证据等级:I级,推荐等级:A)。

解读:可疑 EOC 患者的标准检查应包括详细的病史询问、全面的盆腔检查及相关的实验室和影像学检查。其明确诊断离不开妇科肿瘤病理学专家对诊断性活检组织或手术切除的肿瘤样本病理检查。同 2023 年第 1 版美国国家综合癌症网络(NCCN)卵巢癌指南^[5]推荐基本一致,本指南认为如行新辅助化疗(NACT),在初次病理确诊时,应获取足够的肿瘤样本进行基因检测。BRCA1/2 突变(BRCA1/2-m)或 HRD 有助于预测在高级别肿瘤中使用聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(PARPi)的获益程度^[6]。

3 上皮性卵巢癌分期和风险评估

指南:所有 EOC 患者分期采用修订后 2014 年国际妇产科联盟(FIGO)分期系统(证据等级:I级,推荐等级:A)。

解读:术前影像学检查有助于评估患者实现满意肿瘤细胞减灭术的可能性。初步影像学检查包括盆腔超声和胸部、腹部、盆腔 CT。磁共振成像(MRI)对肠系膜根部浸润及肠管侵犯的灵敏度优于 CT^[7]。若无手术禁忌且经评估可实现满意肿瘤细胞减灭术,本指南推荐根据 2014 FIGO 分期进行全面分期手术,并确定肿瘤组织学亚型和原发部位,以便制定下一步治疗计划。

4 早期上皮性卵巢癌管理(FIGO I ~ II 期)

4.1 手术 指南:早期 EOC 患者应进行手术分期(证据等级:III级,推荐等级:A)。

解读:近年来支持腹腔镜手术治疗早期 EOC 的安全性和疗效数据有限。一项针对 8850 例 FIGO I 期卵巢癌患者的研究中,2600 例患者接受微创手术(包括腹腔镜手术和机器人手术),其中 664 例(25.5%)

基金项目:四川省科技厅重点研发项目(编号:2019YFS0532);成都市科技局项目(编号:2021-YF05-01725-SN);四川大学横向科技项目(编号:23H1223)

通讯作者:尹如铁, E-mail: yinrutie@scu.edu.cn

发生肿瘤包膜破裂;6250 例患者接受经腹手术,其中 1330 例(21.3%)发生肿瘤包膜破裂。多因素分析发现,微创手术与肿瘤包膜破裂独立相关(RR 1.17, 95% CI 1.06 ~ 1.29)^[8]。故对于早期 EOC 患者,腹腔镜手术能否替代开腹手术仍有争议。高级别组织类型建议行系统性盆腔淋巴结切除以便分期。因低级别子宫内膜样癌(LGEC)和膨胀性黏液性癌(MC)淋巴结转移率 $<1\%$ ^[9],临床和影像学阴性淋巴结患者可不切除淋巴结。针对年轻需保留生育功能的患者,应在充分评估病情并交代风险后,对 IA 期或 IC1 ~ 2 期单侧卵巢受累的低级别肿瘤患者,可考虑保留对侧卵巢和子宫。

4.2 化疗 指南:FIGO I ~ II B 期患者,应接受辅助化疗(证据等级:II 级,推荐等级:A)。化疗方案可考虑紫杉醇 + 卡铂(TC)(证据等级:I 级,推荐等级:B)或卡铂单药治疗 6 个周期(证据等级:I 级,推荐等级:A)。采用 TC 方案的患者建议至少 3 个周期,高级别浆液性癌(HGSC)、高级别子宫内膜样癌、IC ~ II 期所有组织型肿瘤患者,建议进行 6 个周期(证据等级:II 级,推荐等级:B)。IB ~ IC 期低级别浆液性癌(LGSC)、IA ~ IC1 期透明细胞癌(CCC)、IB ~ IC 期 LGEC、IC 期膨胀性 MC、IA 期浸润性 MC,可考虑辅助化疗(证据等级:III 级,推荐等级:C)。对 IA 期 LGSC、IA 期 LGEC、IA ~ IB 期膨胀性 MC 患者不推荐辅助化疗(证据等级:II 级,推荐等级:E)。

解读:基于 ACTION^[10]、ICON1^[11]及 Cochrane 系统评价^[12]发现含铂化疗可显著延长早期 EOC 患者无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。但卵巢癌不同的组织学类型从辅助化疗获益度存在差异。一项基于 SEER 数据库的研究发现, I 期子宫内膜样腺癌(EC)并没有从化疗获益^[13]。针对亚洲人群的回顾性研究发现,是否接受辅助化疗对 IA ~ IC1 期 CCC 患者 5 年 PFS 没有影响^[14]。I 期 MC 预后较好,无论是扩散性亚型还是 1 级浸润性亚型,可考虑术后不行辅助化疗。美国妇科肿瘤学组(GOG)比较了 3 周期和 6 周期的 TC 化疗在早期 EOC 患者的疗效,3 周期 TC 组 5 年内累计复发率为 25.4%,而 6 周期 TC 组为 20.1%。与非浆液性肿瘤相比,浆液性肿瘤患者在 6 周期化疗后复发的风险明显低于 3 周期 TC 组(HR 0.33, 95% CI 0.14 ~ 0.77),且在浆液性肿瘤患者中,6 周期与 3 周期 TC 组 5 年无复发生存率分别为 83% 和 60%^[15]。基于上述研究,对于早期 HGSC 建议行 6 个周期 TC 方案化疗。

此外,值得注意的是,不同于 2023 年 NCCN 指南^[5]、2023 年中国临床肿瘤学会(CSCO)卵巢癌诊疗

指南及 2022 年卵巢癌 PARPi 临床应用指南,ESMO 指南未推荐 II 期 EOC 患者行维持治疗,因为该人群 PARPi 维持治疗的数据有限,需进一步评估其利弊。

5 晚期上皮性卵巢癌管理(FIGO III ~ IV 期)

5.1 手术和全身化疗 指南:晚期 EOC 患者应由专业团队评估初始肿瘤细胞减灭术(PCS)达 R0 的可能性。当完全肿瘤细胞减灭术可行时,建议行 PCS;否则应获得足够的活检组织用于病理和分子学检测(证据等级:III 级,推荐等级:A)。全身治疗决策应依据初诊时胚系或体系 *BRCA1/2* 和 HRD 状态检测结果(证据等级:I 级,推荐等级:A)。

当完全肿瘤细胞减灭术不可行时,建议 NACT 3 个周期后行间歇性肿瘤细胞减灭术(ICS)和术后 3 个周期 TC 方案化疗(证据等级:I 级,推荐等级:A)。NACT 可联合贝伐珠单抗(证据等级:II 级,推荐等级:B)。当无法行 ICS 且没有明显疾病进展时,可增加 3 个周期 TC(证据等级:I 级,推荐等级:A)或联合贝伐珠单抗(证据等级:II 级,推荐等级:B)。晚期卵巢癌标准一线化疗方案为紫杉醇(175 mg/m^2) + 卡铂[AUC 5 ~ 6 $\text{mg}/(\text{ml} \cdot \text{min})$],每 3 周 1 次,共 6 个周期(证据等级:I 级,推荐等级:A)。紫杉醇(60 mg/m^2) + 卡铂[AUC 2 $\text{mg}/(\text{ml} \cdot \text{min})$]周疗方案可作为体弱患者的替代方案(证据等级:I 级,推荐等级:B)。腹腔化疗(证据等级:I 级,推荐等级:E)和腹腔热灌注化疗(证据等级:II 级,推荐等级:D)不作为标准治疗。III ~ IV 期 EOC 患者推荐贝伐珠单抗联合 TC 使用(证据等级:I 级,推荐等级:A;ESMO-MCBS 评估:3 级;高风险患者 ESMO-MCBS 评估:4 级)。

解读:同 2023 年第 1 版 NCCN 指南^[5]及 2023 年 CSCO 卵巢癌诊疗指南一致,本指南再次强调晚期 EOC 初始诊疗应在具备多学科团队的卵巢癌诊疗中心进行,并由具备丰富手术经验的妇科肿瘤医生完成理想的肿瘤细胞减灭术。关于是否行 NACT,CHORUS 等多项 RCT 表明,对肿瘤体积较大的 III C ~ IV 期患者,NACT + ICS 在 PFS 及 OS 方面不劣于 PCS,特别是针对体弱患者^[16,17]。然而,对 PCS 可达到完全切除病灶的患者,NACT + ICS 是否作为治疗选择之一尚未可知,期待 TRUST 研究(NCT02828618)结果的公布。TC 是晚期 EOC 患者的标准一线化疗方案。一项基于日本人群的紫杉醇周疗试验改善患者 PFS 及 OS 的现象^[18]并没有在 GOG-262^[19]、ICON8^[20]和 MITO-7^[21]研究中得到验证。但采用紫杉醇(60 mg/m^2) + 卡铂[AUC 2 $\text{mg}/(\text{ml} \cdot \text{min})$]周疗的 MITO-7 研究中患者的生活质量得到改善,故推荐该方案用于 EOC 体弱患者。ICON7 研究^[22,23]和 GOG-218 研究^[24]均发现贝

伐珠单抗可改善Ⅲ~Ⅳ期患者 PFS。基于此,本指南推荐贝伐珠单抗与 TC 方案联用。贝伐珠单抗在 NACT 中的应用尚存争议。ANTHALYA^[25]和 GEICO 1205/NOVA^[26]两项 RCT 不能说明在 NACT 中应用贝伐珠单抗能改善患者 PFS。

5.2 维持治疗 指南:对 *BRCA1/2*-m、*BRCA* 野生型 (*BRCA*-wt) 或 HRD 阳性肿瘤,化疗结束时达到完全缓解 (CR) 或部分缓解 (PR) 的患者,推荐使用 PARPi ± 贝伐珠单抗维持治疗 (证据等级: I 级, 推荐等级: A)。对 *BRCA1/2*-m 患者,推荐奥拉帕利治疗 2 年 (ESMO-MCBS 评估: 4 级; ESCAT 评估: I-A, 尼拉帕利治疗 3 年或奥拉帕利 + 贝伐珠单抗治疗 2 年 (ESMO-MCBS 评估: 3 级; ESCAT 评估: I-A)。对 *BRCA*-wt 或 HRD 阳性患者,推荐尼拉帕利治疗 3 年或奥拉帕利 + 贝伐珠单抗治疗 2 年 (ESMO-MCBS 评估: 3 级; ESCAT 评估: I-A)。HRD 阴性肿瘤建议采用贝伐珠单抗 (证据等级: I 级, 推荐等级: A) 或化疗达到 CR 或 PR 后尼拉帕利维持治疗 3 年 (证据等级: I 级, 推荐等级: B; ESMO-MCBS 评估: 3 级)。LGSC 可考虑完成含铂化疗后抗雌激素维持治疗 (证据等级: IV 级, 推荐等级: B)。

解读: PARPi 是晚期 EOC 患者维持治疗的核心。不同基因状态的卵巢癌患者对 PARPi 的敏感度不同。与 HRD 阴性患者相比, *BRCA* 突变或 HRD 阳性的卵巢癌患者更加获益于 PARPi 单药以及与贝伐珠单抗联合的双药维持治疗^[27]。基于 SOLO1 的 7 年随访数据,奥拉帕利较安慰剂死亡风险降低 45%, 两组 7 年 OS 分别为 67.0% 和 46.5%^[28]。故本指南推荐 *BRCA1/2*-m 的晚期 EOC 患者,一线化疗达 CR、PR 或无疾病状态 (NED), 使用奥拉帕利维持治疗 2 年。PRIMA 研究显示经过 13.8 月随访,在意向治疗人群 (ITT) 中,尼拉帕利组疾病复发或死亡风险较安慰剂组降低 34%; 在 HRD 阳性人群中,尼拉帕利组疾病复发或死亡风险较安慰剂组降低 48%; 对 HRD 阴性患者,PRIMA 研究显示尼拉帕利组中位 PFS 较安慰剂组有延长^[29]。PRIME 研究显示尼拉帕利组较安慰剂组中位 PFS 延长 11.1 个月^[30]。因此,尼拉帕利单药维持治疗在所有基因型中均有 I 级证据,均获得 ESMO 推荐。2022 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 公布的 ATHENA-MONO Ⅲ期多中心 RCT 结果显示,卢卡帕利组中位 PFS 较安慰剂组疾病进展风险下降 48%, 且与分子学特征无关^[31]。亚组分析显示 *BRCA*-m 和 HRD 阳性患者 PFS 获益显著,HRD 阴性也可作为可获益人群。故 2023 年 NCCN 卵巢癌指南^[5]在一线维持治疗中新增卢卡帕利。但本指南并未作此推荐。

PAOLA-1 研究发现在 HRD 阳性人群中,奥拉帕

利联合贝伐珠单抗组较贝伐珠单抗组复发或死亡风险降低 59%^[32]。故推荐 HRD 阳性 EOC 患者,若一线化疗采用联合贝伐珠单抗方案,维持治疗建议采用奥拉帕利联合贝伐珠单抗治疗 2 年。针对 HRD 阳性患者,本指南未推荐贝伐珠单抗单药维持治疗。但 2023 年 NCCN 卵巢癌指南^[5]认为对于初始化疗联用贝伐珠单抗的 HRD 阳性患者,可考虑贝伐珠单抗单药维持治疗。对 HRD 阴性患者,采用贝伐珠单抗单药维持治疗的证据来源于 GOG-218 研究^[24]和 ICON7 研究^[22,23]的全人群数据。

6 复发性上皮性卵巢癌管理

6.1 患者评估 指南: 评估应根据组织学类型、*BRCA1/2* 状态、化疗线数、既往治疗方案及疗效、无铂治疗间期 (TFIp)、二次减瘤实现满意肿瘤细胞减灭术的可能性、残存化疗毒性、患者的一般情况和意愿 (证据等级: I ~ Ⅲ级, 推荐等级: A)。对 TFIp > 6 个月的复发性 EOC 患者应由具有卵巢癌手术经验的妇科肿瘤中心进行评价,以确定行肿瘤细胞减灭术的可能性 (证据等级: I 级, 推荐等级: A)。

解读: TFIp > 6 个月的患者对含铂治疗的客观缓解率 (ORR) 为 47.2% ~ 66%, 而 TFIp < 6 个月的患者对含铂化疗亦有响应^[33]。因 TFIp 受组织类型、*BRCA1/2*-m 状态、随访频率、诊断时间等多种因素影响,2018 年 ESMO-欧洲妇科肿瘤学会共识会议取消了这一定义^[34]。

二次肿瘤细胞减灭术 (SCS) 在复发性 EOC 中是有争议的。DESKTOP Ⅲ研究发现对 AGO 评分阳性患者,SCS 联合含铂化疗可改善患者 PFS 与 OS^[35]。SOC-I 研究采用 iModel 评分证明 SCS 联合化疗可改善患者 PFS, OS 数据目前尚不成熟^[36]。但 GOG-213 未提示 TFIp > 6 个月患者可从 SCS 获益^[37]。SCS 联合化疗组和单独化疗组的中位 OS 分别为 50.6 月和 64.7 月,中位 PFS 分别为 18.9 月和 16.2 月,即 SCS 联合化疗并未延长患者 OS 与 PFS。因此,并非所有复发性 EOC 患者适合接受 SCS,本指南建议由具有卵巢癌手术经验的妇科肿瘤医生借助有效的评分系统筛选适合手术的患者并力争做到 R0 切除。

6.2 全身治疗

6.2.1 指南 既往对铂有反应的患者可采用铂类双药 [聚乙二醇化脂质体阿霉素 (PLD)、吉西他滨或紫杉醇] 联合贝伐珠单抗或铂类双药治疗 (证据等级: I 级, 推荐等级: A; 卡铂 + 吉西他滨 + 贝伐珠单抗 ESMO-MCBS 评估: 3 级)。贝伐珠单抗应持续使用至疾病进展 (出现症状) 或开始下一线治疗。如果化疗达到缓解且患者前线未使用过 PARPi, 建议 PARPi 维持

治疗,应持续使用至疾病进展或开始下一线治疗(证据等级:I级,推荐等级:A)(奥拉帕利用于 *BRCA1/2-m* ESMO-MCBS 评估:2级;尼拉帕利或卢卡帕利,无论 *BRCA1/2* 状态,ESMO-MCBS 评估:3级)。对需要快速缓解症状的患者,首选铂类双药联合贝伐珠单抗(证据等级:V级,推荐等级:A;卡铂+吉西他滨+贝伐珠单抗 ESMO-MCBS 评估:3级)。如既往铂类药物治疗期间肿瘤没有进展,可考虑在非铂类方案(单药或联合治疗)后再次使用铂类药物(证据等级:Ⅲ级,推荐等级:B)。

解读:对于复发性 EOC 患者,若先前对铂治疗有反应,化疗方案可采用卡铂双药联合治疗(卡铂+紫杉醇、卡铂+吉西他滨、卡铂+PLD)4~6个周期,出于安全性考虑,卡铂+PLD 作为首选。若有联合治疗禁忌,可采用卡铂单药方案。对于 TFIp>6个月患者,GOG-213 研究发现化疗联合贝伐珠单抗较化疗组 OS 得到改善(42.2月 vs. 37.3月)^[37]。OCEANS 研究发现吉西他滨联+卡铂联合贝伐珠单抗较吉西他滨+卡铂治疗组疾病进展风险下降 52.0%^[38],但 OS 获益不明显(33.6月 vs. 32.9月)^[39]。故本指南推荐对先前含铂化疗有响应的患者,复发后可考虑卡铂双药+贝伐珠单抗化疗,并序贯贝伐珠单抗维持治疗,直到出现进展(临床或影像学进展,而非 CA₁₂₅上升)或不可接受的毒性。与卡铂+吉西他滨联合贝伐珠单抗相比,卡铂+PLD 联合贝伐珠单抗可延长患者 PFS (HR 0.81, 95% CI 0.68~0.96, *P*=0.012),故作为首选^[40]。

ESMO 对 PARPi 在复发性 EOC 的应用做出了重要调整。基于 NOVA 研究和 ARIEL3 研究结果,尼拉帕利在 *BRCA-wt* 人群 OS 的 HR 为 1.06,卢卡帕利在 *BRCA-wt/LOH-High* 和 *BRCA-wt/LOH-Low* 人群 OS 的 HR 分别为 1.28 和 1.153^[41,42],故 2023 年 NCCN 指南更新为:对于铂敏感复发 EOC 患者,尼拉帕利仅限于胚系 *BRCA* 突变的患者,卢卡帕利仅限于 *BRCA* 突变的患者。受“类效应”影响,且奥拉帕利缺乏无 *BRCA* 突变人群高质量 RCT 研究,本指南仅推荐奥拉帕利用于 *BRCA* 突变患者的维持治疗。2022 年 ESMO 会议更新 NORA 研究的 OS 数据:经逆概率加权法处理后,在总人群中尼拉帕利组较安慰剂组疾病进展或死亡风险下降 30.8%^[43]。即无论有无 *BRCA* 突变,尼拉帕利对复发后维持治疗全人群有 OS 获益。故本指南仍推荐尼拉帕利用于 *BRCA* 突变和 *BRCA-wt* 的复发性 EOC 患者。骨髓增生异常综合征(MDS)和急性髓细胞白血病(AML)是 PARPi 治疗的延迟不良事件。有文献报道首次服用 PARPi 后发生 MDS 和 AML 中

位潜伏期 17.8 月^[44]。既往铂类药物的使用可能造成 *BRCA1/2-m* 和复发患者中 MDS 和(或)AML 比例升高^[44],在 PARPi 随访过程中应警惕 MDS 和 AML,一旦发生,立即停药并血液科就诊。

6.2.2 指南 不能选择铂类药物治疗的复发性 EOC 患者包括:已证实耐药(铂治疗期间进展)、预期耐药(铂治疗后早期出现症状进展)、铂不耐受、患者选择、生活质量等。对此类患者,强烈建议尽早姑息治疗(证据等级:I级,推荐等级:A)。推荐的单药非铂治疗包括紫杉醇、PLD、拓扑替康和吉西他滨周疗(证据等级:I级,推荐等级:B)。对无贝伐珠单抗禁忌证且既往未使用贝伐珠单抗的患者,推荐贝伐珠单抗结合早期姑息治疗(证据等级:I级,推荐等级:A;ESMO-MCBS 评估:4级)。TFIp>6个月复发的铂不耐受患者,推荐使用曲贝替定-PLD[证据等级:Ⅱ级,推荐等级:C;铂敏感患者 ESMO-MCBS 评估:2级;欧洲药品管理局(EMA)获批;美国食品药品监督管理局(FDA)未获批]。

解读:对于在铂治疗期间进展、含铂治疗后早期症状进展及铂不耐受的患者,应尽早姑息治疗。据报道,紫杉醇、PLD、拓扑替康和吉西他滨周疗单药方案 ORR 可达到 10%~15%,中位 OS 介于 10~12 月^[45~48]。对于 TFIp>6个月的患者,一项多中心Ⅲ期 RCT 研究发现曲贝替定+PLD 联合治疗与 PLD 单药治疗的 ORR 为 46% 和 35.9%^[49]。对携带 *BRCA1/2-m* 和 TFIp 为 6~12 个月的患者,与单独使用 PLD 相比,曲贝替定+PLD 组死亡风险降低了 62.6%。曲贝替定+PLD 可作为无铂治疗选择之一。

6.2.3 指南 复发性 LGSC 患者推荐激素治疗(证据等级:Ⅱ级,推荐等级:A)。复发性 LGSC 患者在既往铂类药物化疗和激素治疗后,可考虑使用丝裂原活化细胞外激酶抑制剂曲美替尼治疗(证据等级:I级,推荐等级:A;EMA 未获批)。

解读:CCC、LGSC、癌肉瘤等对铂类不敏感,强烈推荐此类患者参与临床试验。GOG-281 研究发现在复发性 LGSC 患者中,曲美替尼治疗组较标准化疗组疾病复发或进展风险下降 52%^[50],故本指南建议可在既往铂类药物化疗和激素治疗后,使用曲美替尼治疗。LGSC 进展缓慢且雌、孕激素受体高表达,激素治疗可控制肿瘤生长。

7 上皮性卵巢癌随访和对生存者的长期管理

指南:EOC 患者随访内容应包括:查体、CA₁₂₅检测、CT 影像评估(证据等级:Ⅳ级,推荐等级:B)。BRCA 突变携带者应随访至 5 年以上(证据等级:Ⅲ级,推荐等级:B)且长期生存患者应定期乳腺癌门诊

随访。

解读:约 26% ~ 50% 患者复发于盆腔内^[51],故全面细致的盆腔检查在 EOC 患者随访中十分重要。对于 EOC 患者,国内外指南均建议随访至第 5 年,5 年后每年随访 1 次。一项研究发现在 1213 例携带 *BRCA1/2*-m 的 EOC 患者和 2666 例无 *BRCA* 突变患者中,携带 *BRCA* 突变患者 5 年 OS 得到明显改善^[52]。故除评估复发以外,应延长 *BRCA1/2*-m 患者随访时间,并鼓励长期生存者定期行乳腺癌筛查。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Farley J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209 – 249.
- [2] González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(10): 833 – 848.
- [3] Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2340 – 2366.
- [4] Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(9): 1895 – 1902.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: ovarian cancer, including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 1.1. 2023 [EB/OL]. [2022-12-22]. <https://www.nccn.org/patients>.
- [6] Miller RE, Leary A, Scott CL, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12): 1606 – 1622.
- [7] Michielsen K, Dresen R, Vanslembrouck R, et al. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 83: 88 – 98.
- [8] Matsuo K, Huang Y, Matsuzaki S, et al. Minimally invasive surgery and risk of capsule rupture for women with early-stage ovarian cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(7): 1110 – 1113.
- [9] Heitz F, Harter P, Ataseven B, et al. Stage- and histologic subtype dependent frequency of lymph node metastases in patients with epithelial ovarian cancer undergoing systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(7): 2053 – 2059.
- [10] Trimbos JB, 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.
- [11] Collinson F, Qian W, Fossati R, et al. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(6): 1165 – 1171.
- [12] Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, et al. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(12): CD004706.
- [13] Oseledchik A, Jr Leitao MM, 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.
- [14] Mizuno M, Kajiyama H, Shibata K, et al. Adjuvant chemotherapy for stage I ovarian clear cell carcinoma: is it necessary for stage IA [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(7): 1143 – 1149.
- [15] Chan JK, Tian C, Fleming GF, 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.
- [16] Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10): 943 – 953.
- [17] Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHO-RUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9990): 249 – 257.
- [18] 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.
- [19] Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(8): 738 – 748.
- [20] Clapp AR, McNeish I, Dean A, et al. ICON8: a GCIG phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment; results of primary progression-free survival (PFS) analysis [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28: v627.
- [21] 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.
- [22] Oza AM, Cook AD, 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.
- [23] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26): 2484 – 2496.
- [24] Tewari KS, Burger RA, 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.
- [25] Rouzier R, Gouy S, Selle F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 70: 133 – 142.
- [26] 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.
- [27] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 中国卵巢上皮性癌维持治疗指南(2022 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38 (1): 56 - 65.
- [28] Di Silvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation; the SOLO1/GOG 3004 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (3): 609 - 617.
- [29] Gonzalez-Martin 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.
- [30] 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 Oncol*, 2023, 9 (9): 1230 - 1237.
- [31] Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40 (34): 3952.
- [32] Ray-Coquard IL, Leary A, Pignata S, et al. LBA29 final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC) [J]. *Annals of Oncology*, 2022, 33: S1396 - S1397.
- [33] Baert T, Ferrero A, Sehouli J, et al. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32 (6): 710 - 725.
- [34] 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.
- [35] Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (23): 2123 - 2131.
- [36] 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.
- [37] Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (6): 779 - 791.
- [38] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (17): 2039 - 2045.
- [39] Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, 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.
- [40] Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (5): 699 - 709.
- [41] Matulonis UA, 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.
- [42] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10106): 1949 - 1961.
- [43] Wu X, Zhu J, Yin R, et al. 350 Overall survival of niraparib with individualized starting dose as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer adjusted for subsequent PARPi use in placebo group: results from an ad hoc interim analysis for the phase III NORA study [J]. *ESMO Open*, 2023, 8 (1): 4.
- [44] Morice PM, Leary A, Dolladille C, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety Meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8 (2): e122 - e134.
- [45] Markman M, Blessing J, Rubin SC, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a gynecologic oncology group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 101 (3): 436 - 440.
- [46] Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 95 (1): 1 - 8.
- [47] Monk BJ, Herzog TJ, Wang G, et al. A phase 3 randomized, open-label, multicenter trial for safety and efficacy of combined trabectedin and pegylated liposomal doxorubicin therapy for recurrent ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156 (3): 535 - 544.
- [48] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (13): 1302 - 1308.
- [49] Colombo N, Gadducci A, Sehouli J, et al. INOVATYON/ENGOT-ov5 study: randomized phase III international study comparing trabectedin/pegylated liposomal doxorubicin (PLD) followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6 - 12 months after last platinum line [J]. *Br J Cancer*, 2023, 128 (8): 1503 - 1513.
- [50] Gershenson DM, Miller A, Brady WE, 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.
- [51] Gadducci A, Cosio S, Zola P, et al. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17 (1): 21 - 31.
- [52] Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer [J]. *JAMA*, 2012, 307 (4): 382 - 390.

(收稿日期: 2023-10-21; 修回日期: 2023-12-23)