

卵巢恶性肿瘤专题

• 指南解读 •

《2024. V1 版卵巢癌包括输卵管癌和原发性腹膜癌》NCCN 证据块指南解读*

张鹏闯, 胡丽娟, 吴涛, 胡媛, 王国庆[△]

710061 西安, 陕西省肿瘤医院 妇瘤科(张鹏闯、胡丽娟、吴涛、王国庆); 710068 西安, 陕西省人民医院 放疗科(胡媛)

[摘要] 卵巢恶性肿瘤是妇科三大恶性肿瘤之一, 其发病率较低, 但死亡率较高, 并且近 20 年死亡率仍然处于升高趋势。卵巢癌常呈现出频繁复发需多程化疗的特点, 目前美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南已有针对各阶段卵巢癌的化疗方案推荐, 但是同级别推荐的不同化疗方案如何选择仍不明确。鉴于此, NCCN 于 2015 年发布带有证据块的 NCCN 指南, 其从 E. 方案/药物的疗效; S. 方案/药物的安全性; Q. 证据质量; C. 证据的一致性; A. 方案/药物的可负担性 5 个维度对不同化疗方案进行比较, 以便根据患者不同病情及个人状况选择更合适的化疗方案, 从而实现个体化、精准化治疗。

[关键词] 卵巢癌; 输卵管癌; 原发性腹膜癌; 证据块; 指南解读

[中图分类号] R737.31 **[文献标志码]** A **doi:** 10.3969/j.issn.1674-0904.2024.05.003

引文格式: Zhang PC, Hu LJ, Wu T *et al.* Interpretation of the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) with NCCN Evidence BlocksTM—Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (2024 version 1) [J]. J Cancer Control Treat, 2024, 37(5): 372–384. [张鹏闯, 胡丽娟, 吴涛, 等. 《2024. V1 版卵巢癌包括输卵管癌和原发性腹膜癌》NCCN 证据块指南解读[J]. 肿瘤预防与治疗, 2024, 37(5): 372–384.]

Interpretation of the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) with NCCN Evidence BlocksTM—Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (2024 Version 1)

Zhang Pengchuang, Hu Lijuan, Wu Tao, Hu Yuan, Wang Guoqing

Department of Gynecologic Oncology, Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an 710061, Shaanxi, China (Zhang Pengchuang, Hu Lijuan, Wu Tao, Wang Guoqing); Department of Radiation Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, China (Hu Yuan)

Corresponding author: Wang Guoqing, E-mail: wgq5668@163.com

This study was supported by grants from Science and Technology Department of Shaanxi Province (No. S2023-JC-QN-1665) and Beijing Science and Technology Innovation Medical Development Foundation (No. KC2021-JX-1086-134).

[Abstract] Ovarian malignant tumor is one of the three major malignant tumors in gynecology. It has a low incidence rate but a high mortality rate, and the mortality rate is still in an increasing trend in the last 20 years. The course of ovarian cancer is often manifested as frequent recurrence requiring multi-course chemotherapy. At present, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines have recommended chemotherapy regimens for all stages of ovarian cancer, but how to choose

[收稿日期] 2024-03-04

[基金项目] * 陕西省自然科学基金基础研究计划资助项目(编号: S2023-JC-QN-1665); 北京科创医学发展会齐鲁肿瘤疾病研究基金项目(编号: KC2021-JX-1086-134)

[通讯作者] [△] 王国庆, E-mail: wgq5668@163.com

different chemotherapy regimens recommended at the same level remains unclear. NCCN released Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) with NCCN Evidence BlocksTM in 2015, which compares different chemotherapeutic regimens in five dimensions: E. efficacy of regimens/drugs; S. safety of regimens/drugs; Q. quality of evidence; C.

consistency of evidence; and A. affordability of regimens/drugs in order to choose more suitable chemotherapy regimens according to patients' different conditions and personal status ,thus achieving individualized and precise treatment.

[Key words] Ovarian cancer; Fallopian tube cancer; Primary peritoneal cancer; Evidence blocks; Guideline interpretation

卵巢癌是女性生殖系统最致命的恶性肿瘤,预后较差,自 1994 年至 2019 年卵巢癌死亡率呈上升趋势,约升高 23%^[1]。据我国恶性肿瘤最新数据显示^[2],在城市地区卵巢癌发病率在女性恶性肿瘤中排第 9 位,年发病例数约为 3.69 万例,粗发病率约为 9.49/10 万,在女性恶性肿瘤中整体死亡率也排第 9 位,年死亡 2.72 万例,粗死亡率为 4.04/10 万^[3]。化疗方案的正确选择与标准化应用是卵巢癌良好预后的基础。

目前,卵巢癌初始及复发治疗存在多种可选择化疗方案,在具体方案选择时遵循的原则建立在规范、标准的基础上,再考虑个体化治疗。美国

国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南是目前证据较为完备,临床应用相对广泛和权威的治疗指南。2015 年 10 月 NCCN 推出带有证据块™的 NCCN 指南(下文简称指南)。其从 5 个维度对化疗方案进行评价,以便临床医生根据患者病情及状况选择更加合适的化疗方案^[4]。指南证据块的 5 个分类(E.S.Q.C.A)分别为:E.方案/药物的疗效;S.治疗方案/药物的安全性;Q.证据质量;C.证据的一致性;A.方案/药物的可负担性(图 1)。近日,指南更新至 2024.V1 版本,现对指南化疗方案相关部分做简要介绍及解读。

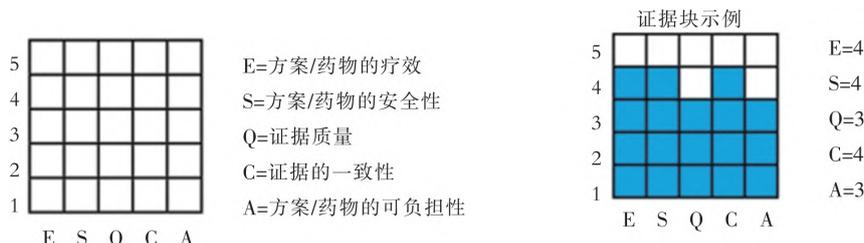


图 1 NCCN 证据块类别和定义(评分图来自 NCCN 证据块™指南)

Figure 1. NCCN Evidence Blocks Categories and Definitions (Scoring Chart from NCCN Evidence Block™)

注:小组成员根据此 5 个分类构建构成 NCCN 证据块™的 5 × 5 表。每列在证据块中对应于结果特征。结局特征从左到右依次为疗效(E)、安全性(S)、证据质量和数量(Q)、证据一致性(C)和可负担性(A)。每列证据块从下到上阴影表示每个维度的相应分数,分数越高越有利。

1 各证据块不同分类(E.S.Q.C.A)内容说明

E(Efficacy of Regimens/Agents):方案/药物的疗效衡量标准是指干预措施有助于延长生命、阻止疾病进展或减轻医疗状况症状的程度(表 1)。

表 1 方案/药物的疗效评分标准

Table 1. Efficacy Rating Criteria for Regimens/Agents

评分	标准
5	(高效):治愈可能,并且通常提供长期生存优势
4	(非常有效):治愈的可能性不大,但有时提供长期生存优势
3	(中等有效):对生存率影响不大,但通常可控制疾病
2	(最低有效):对生存率没有影响或影响未知,但有时可控制疾病
1	(仅限姑息治疗):仅提供对症治疗

S(Safety of Regimens/Agents):方案/药物的安全性,是指评估干预措施产生副作用的相对可能性,其副作用越少,得分越高(表 2)。

表 2 方案/药物的安全性评分标准

Table 2. Safety Rating Criteria for Regimens/Agents

评分	标准
5	(通常无明显毒性):不常见或轻微毒性;不干扰日常生活活动(activities of daily living,ADL)
4	(偶有毒性):罕见的显著毒性或低度毒性;对 ADL 的干扰很小
3	(轻度毒性):干扰 ADL 的轻度毒性
2	(中度毒性):经常发生显著毒性,但危及生命/致命毒性不常见;对 ADL 的干扰很常见
1	(剧毒):经常发生重大毒性或危及生命/致命毒性;对 ADL 的干扰是常见且严重的

注:对于严重的慢性或长期毒性,得分减 1 分

Q(Quality of Evidence) : 证据质量 指与特定干预措施相关的临床试验的数量和类型。为确定得分 ,专家组成员可权衡证据的深度 ,即涉及该问题的试验数量及其设计(表 3) 。

表 3 方案/药物的证据质量评分标准
Table 3. Quality of Evidence Rating Criteria for Regimens/ Agents

评分	标准
5	(优质量) : 多项精心设计的随机试验和/或荟萃分析
4	(高质量) : 一项或多项精心设计的随机试验
3	(平均质量) : 低质量的随机试验或设计良好的非随机试验
2	(低质量) : 病例报告或丰富的临床经验
1	(质量差) : 证据很少或没有证据

C(Consistency of Evidence) : 证据的一致性 ,指针对某项干预措施的临床试验结果的一致程度 (表 4) 。

表 4 方案/药物的证据一致性评分标准
Table 4. Consistency of Evidence Rating Criteria for Regimens/ Agents

评分	标准
5	(高度一致) : 具有相似结局的多项试验
4	(基本一致) : 多项试验 ,结局存在一定差异
3	(可能一致) : 很少的试验或只有少数患者的试验 ,无论是否随机 ,结局都存在一些差异
2	(不一致) : 质量试验之间结局方向的有意义的差异
1	(仅轶事证据) : 基于轶事经验的人类证据

A(Affordability of Regimens/ Agents) : 方案/药物的可负担性 指干预措施的总体成本 ,包括药物成本、所需的支持性护理、输液、毒性监测、毒性管理、在医院提供护理的概率等 ,成本较低的干预措施比成本较高的干预措施得分更高(表 5) 。

表 5 方案/药物的可负担性评分标准
Table 5. Affordability of Evidence Rating Criteria for Regimens/ Agents

评分	标准
5	非常便宜
4	便宜
3	价格适中
2	昂贵
1	非常昂贵

2 上皮性卵巢癌化疗方案选择

2.1 新辅助化疗方案的选择

目前指南建议 ,卵巢癌新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy , NACT) 方案选择 ,依照 II ~ IV 期高级别浆液性癌的任何一种静脉化疗方案都可以作为中间型肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery , IDS) 前的 NACT 方案(图 2) 。指南列出如: 紫杉醇/卡铂 3 周疗、紫杉醇(周疗) 、卡铂(3 周疗) 、紫杉醇(周疗) 、卡铂(周疗) 、多西他赛/卡铂、卡铂/脂质体阿霉素、紫杉醇/卡铂/贝伐单抗 + 维持性贝伐单抗(ICON7) 、紫杉醇/卡铂/贝伐单抗 + 维持性贝伐单抗(GOG-218) 、多西他赛/卡铂/贝伐单抗 + 维持性贝伐单抗(GOG-218) 、多西他赛/奥沙利铂/贝伐单抗 + 维持性贝伐单抗。紫杉醇/顺铂方案证据块正在开发中。

新辅助化疗方案证据块评分	
紫杉醇/卡铂3周疗	
紫杉醇(周疗)/卡铂(3周疗)	
紫杉醇(周疗)/卡铂(周疗)	
多西他赛/卡铂	
卡铂/脂质体阿霉素	
紫杉醇/卡铂/贝伐单抗+维持性贝伐单抗(ICON-7)	
紫杉醇/卡铂/贝伐单抗+维持性贝伐单抗(GOG-218)	
多西他赛/卡铂/贝伐单抗+维持性贝伐单抗(GOG-218)	
多西他赛/奥沙利铂/贝伐单抗+维持性贝伐单抗	
紫杉醇/顺铂(3周疗)	*

图 2 新辅助化疗方案证据块
Figure 2. Evidence Blocks for Neoadjuvant Chemotherapy Regimens
(评分图来自 NCCN 证据块™指南)

2.2 目前指南针对 I 期患者一线辅助治疗可选方案

I 期患者化疗方案可选择范围较窄 ,可选方案疗效、安全性和可负担性均为较高水平(图 3) 。包括: 紫杉醇/卡铂(3 周疗) ; 多西他赛/卡铂; 多柔比星脂质体/卡铂。对于年龄大于 70 岁和或合并症患者 ,可选择紫杉醇(135 mg/m²) /卡铂; 紫杉醇(周

疗) / 卡铂(周疗) 方案。紫杉醇/顺铂方案证据块正在开发中。

I期卵巢癌一线初始/辅助化疗方案证据块评分	
紫杉醇/卡铂 (3周疗)	
多西他赛/卡铂方案	
多柔比星脂质体/卡铂	
紫杉醇/顺铂 (3周疗)	*
对于年龄大于70岁和或合并症患者	
紫杉醇 (135mg/m ²) /卡铂	
紫杉醇 (周疗) /卡铂 (周疗) 方案	

图3 I期患者一线辅助治疗可选方案证据块
Figure 3. Evidence Blocks for First-Line Primary/Adjuvant Chemotherapy Regimens for Stage I Ovarian Cancer (评分图来自 NCCN 证据块™ 指南)

2.3 目前证据块针对 II ~ IV 期患者一线初始/辅助治疗可选方案

其中对于 II ~ III 期满意的肿瘤细胞减灭术患者可选腹腔/静脉(IP/IV) 联合化疗方案: 如紫杉醇/顺铂; IP/IV 紫杉醇/卡铂联合化疗方案(证据块正在开发中); 单纯静脉化疗方案: 紫杉醇/卡铂 3 周疗、紫杉醇(周疗) /卡铂(3周疗)、紫杉醇(周疗) /卡铂(周疗)、多西他赛/卡铂、卡铂/脂质体阿霉素、紫杉醇/卡铂/贝伐单抗 + 维持性贝伐单抗(ICON7)、紫杉醇/卡铂/贝伐单抗 + 维持性贝伐单抗(GOG-218)、多西他赛/卡铂/贝伐单抗 + 维持性贝伐单抗(GOG-218)、多西他赛/奥沙利铂/贝伐单抗 + 维持性贝伐单抗、紫杉醇/顺铂(3周IV) 方案(证据块正在开发中)。对于年龄大于 70 岁和或合并症患者, 可选择紫杉醇(135 mg/m²) /卡铂、紫杉醇(周疗) /卡铂(周疗) 方案(图 4)。

II~IV期卵巢癌一线初始/辅助化疗方案证据块评分	
IP/IV方案	
对于 II~IV 期满意的肿瘤细胞减灭术患者可选腹腔/静脉紫杉醇/顺铂	
IV/IP 紫杉醇/卡铂	*
IV方案	
紫杉醇/卡铂3周疗	
紫杉醇 (周疗) /卡铂 (3周疗)	
紫杉醇 (周疗) /卡铂 (周疗)	
紫杉醇/顺铂 (3周疗)	*
多西他赛/卡铂	
卡铂/脂质体阿霉素	
紫杉醇/卡铂/贝伐单抗+维持性贝伐单抗(ICON-7)	
紫杉醇/卡铂/贝伐单抗+维持性贝伐单抗(GOG-218)	
多西他赛/卡铂/贝伐单抗+维持性贝伐单抗(GOG-218)	
多西他赛/奥沙利铂/贝伐单抗+维持性贝伐单抗	
对于年龄大于70岁和或合并症患者	
紫杉醇 (135mg/m ²) /卡铂	
紫杉醇 (周疗) /卡铂 (周疗) 方案	

图4 II~IV期患者一线辅助治疗可选方案证据块
Figure 4. Evidence Blocks for First-Line Primary/Adjuvant Chemotherapy Regimens for Stage II ~ IV Ovarian Cancer (评分图来自 NCCN 证据块™ 指南)

2.4 采用 NACT + IDS 模式治疗患者其他方案

顺铂腹腔热灌注化疗(图 5)及 IP/IV 紫杉醇/卡铂(图 6)。

IDS期间HIPEC	
顺铂 100 mg/m ²	

图 5 采用 NACT + IDS 模式治疗术中 HIPEC 方案证据块
Figure 5. Evidence Blocks for HIPEC for Patients Treated with NACT + IDS

(评分图来自 NCCN 证据块™指南)

新辅助治疗+IDS后的辅助治疗	
IP/IV紫杉醇/卡铂	

图 6 采用 NACT + IDS 模式治疗术后 IP/IV 辅助方案证据块
Figure 6. Evidence Blocks for IP/IV Adjuvant Therapy after NACT + IDS

(评分图来自 NCCN 证据块™指南)

2.5 不常见的上皮性卵巢癌(less common ovarian cancers ,LCOCs) 化疗方案的选择

上皮性卵巢癌不同组织亚型预后不同,其发病率占比也有较大差别^[5],高级别浆液性癌(70%)、透明细胞癌(12%)、子宫内膜样腺癌(11%)、黏液性肿瘤(3%)、低级别浆液性癌(3%),因癌肉瘤发病率极低,目前化疗方案同上皮性卵巢癌。癌肉瘤(图 7):卡铂/异环磷酰胺、顺铂/异环磷酰胺、紫杉醇/异环磷酰胺。黏液性肿瘤(图 8) ,IC 期: 5-FU/亚叶酸钙/奥沙利铂、卡培他滨/奥沙利铂; II~IV 期: 5-FU/亚叶酸钙/奥沙利铂、5-FU/亚叶酸钙/奥沙利铂/贝伐单抗、卡培他滨/奥沙利铂、卡培他滨/奥沙利铂/贝伐单抗。低级别浆液性癌或 G1 子宫内膜样癌激素疗法(图 9) ,一线初始/辅助: IC 期/ II~IV 期: 阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、醋酸亮丙瑞林、他莫昔芬、氟维司群。一线初始/辅助治疗后的维持治疗 IC~IV 期: 阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、醋酸亮丙瑞林、他莫昔芬。

癌肉瘤 (MMMT)	
备选方案	一线初始/辅助治疗
卡铂/异环磷酰胺	
顺铂/异环磷酰胺	
紫杉醇/异环磷酰胺	

图 7 癌肉瘤补充方案证据块

Figure 7. Evidence Blocks for Additional Options for MMTT

(评分图来自 NCCN 证据块™指南)

黏液性肿瘤		
备选方案	一线初始/辅助治疗	
	IC期	II~IV期
5-FU/亚叶酸钙/奥沙利铂		
5-FU/亚叶酸钙/奥沙利铂/贝伐珠单抗	—	
卡培他滨/奥沙利铂		
卡培他滨/奥沙利铂/贝伐单抗	—	

图 8 黏液性肿瘤补充方案证据块

Figure 8. Evidence Blocks for Additional Options for Mucinous Neoplasms

(评分图来自 NCCN 证据块™指南)

低级别浆液性或G1子宫内膜样			
备选方案	一线初始/辅助治疗		一线初始/辅助治疗后维持治疗
	IC期	II~IV期	IC~IV期
内分泌治疗			
阿那曲唑			
来曲唑			
依西美坦			
醋酸亮丙瑞林			
醋酸戈舍瑞林	*	*	*
他莫昔芬(不建议低浆)			
氟维司群			—

图 9 低级别浆液性癌或 G1 子宫内膜样癌激素疗法证据块
Figure 9. Evidence Blocks for Hormone Therapy for Low-Grade Serous Carcinoma or Grade 1 Endometrioid Carcinoma

(评分图来自 NCCN 证据块™指南)

2.6 II ~ IV 期高级别浆液性癌或 2 ~ 3 级子宫内膜样腺癌一线维持治疗

治疗后达 CR/PR 患者,一线初始/辅助化疗后

维持治疗的证据块(图 10): 奥拉帕利、尼拉帕利、卢卡帕利、贝伐珠单抗、贝伐珠单抗/奥拉帕利、贝伐珠单抗/尼拉帕利(奥拉帕利不耐受者)。

初始治疗	初始治疗未用贝伐珠单抗		初始治疗使用贝伐珠单抗		
	BRCA1/2 野生型或未知	BRCA1/2 胚系/体系系突变	BRCA1/2 野生型或未知	HRD	BRCA1/2 胚系/体系系突变
HR 状态	N/A	N/A	HRP 或未知	HRD	N/A
奥拉帕利	---		---	---	
尼拉帕利			---	---	
卢卡帕利			---	---	
贝伐珠单抗	---	---		---	---
贝伐珠单抗/奥拉帕利	---	---	---		
贝伐珠单抗/尼拉帕利(如果不能耐受奥拉帕利)	---	---	---	*	*

图 10 II ~ IV 期高级别浆液性癌或 2 ~ 3 级子宫内膜样腺癌一线维持治疗方案证据块

Figure 10. Evidence Blocks for Maintenance Therapy after First-Line Primary/Adjuvant Chemotherapy for Stage II ~ IV High-Grade Serous Carcinoma or Grade 2 ~ 3 Endometrioid adenocarcinoma

(评分图来自 NCCN 证据块™ 指南)

2.7 铂敏感复发治疗的证据块

铂敏感复发性卵巢癌治疗方案较多,首选(图 11) 细胞毒性治疗方案: 卡铂/吉西他滨、卡铂/吉西他滨/贝伐单抗、卡铂/阿霉素脂质体、卡铂/阿霉素脂质体/贝伐单抗、卡铂/紫杉醇、卡铂/紫杉醇/贝伐单抗、顺铂/吉西他滨。靶向治疗方案: 贝伐珠单抗。其他推荐意见(图 12)中,细胞毒性治疗方案: 卡铂/多西他赛、卡铂和紫杉醇(每周)、卡培他滨、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多柔比星、异环磷酰胺、伊立替康、美法仑、奥沙利铂、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、培美曲塞、长春瑞滨。靶向治疗方案: 帕唑帕尼、尼拉帕利/贝伐珠单抗、尼拉帕利、奥拉帕利、卢卡帕利。激素疗法: 阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、醋酸甲地孕酮、他莫昔芬(不推荐用于低级别浆液性癌)。在某些情况下有用方案(图 13) 细胞毒性治疗: 卡培他滨/奥沙利铂、卡培他滨/奥沙利铂/贝伐珠单抗、卡铂/白蛋白结合型紫杉醇、卡铂/紫杉醇(年龄 > 70 岁); 诊断黏液性肿瘤: 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙/奥沙利铂、5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙/奥沙利铂/贝伐珠单抗; 对于透明细胞癌: 伊立替康/顺铂。靶向治疗: 达拉非尼/曲美替尼、恩曲替尼、拉罗替尼、mirvetuximab soravtansine-gynx/贝伐珠单抗(证据块开发中)、塞普替尼; 对于低级别浆液性癌: 曲美替尼、比美替尼。免疫治疗: 帕博

利珠单抗、多塔利单抗。激素疗法: 氟维司群(用于低级别浆液性癌)。

首选治疗方案	
细胞毒性治疗	
卡铂/吉西他滨	
卡铂/吉西他滨/贝伐单抗	
卡铂/阿霉素脂质体	
卡铂/阿霉素脂质体/贝伐单抗	
卡铂/紫杉醇	
卡铂/紫杉醇/贝伐单抗	
顺铂/吉西他滨	
靶向治疗	
贝伐珠单抗	

图 11 铂敏感复发首选治疗方案证据块

Figure 11. Evidence Blocks for Preferred Regimens for Platinum-Sensitive Recurrence

(评分图来自 NCCN 证据块™ 指南)

其他推进意见 细胞毒性治疗		其他推进意见 靶向治疗	
卡铂/多西他赛		帕唑帕尼	
卡铂和紫杉醇(每周)		尼拉帕利/贝伐珠单抗	
卡培他滨		尼拉帕利	
卡铂		奥拉帕利	
顺铂		卢卡帕利	
环磷酰胺		激素疗法	
多柔比星		阿那曲唑	
异环磷酰胺		依西美坦	
伊立替康		来曲唑	
美法仑		醋酸戈舍瑞林	*
奥沙利铂		醋酸亮丙瑞林	
紫杉醇		醋酸甲地孕酮	
白蛋白结合型紫杉醇		他莫昔芬(不推荐用于低度浆液)	
培美曲塞			
长春瑞滨			

图 12 铂敏感复发其他推荐治疗方案证据块

Figure 12. Evidence Blocks for Other Recommended Regimens for Platinum-Sensitive Recurrence

(评分图来自 NCCN 证据块™ 指南)

细胞毒性治疗		在某些情况下有用 靶向治疗		免疫治疗	
卡培他滨/奥沙利铂		达拉非尼/曲美替尼		帕博利珠单抗	
卡培他滨/奥沙利铂/贝伐珠单抗		恩曲替尼		多塔利单抗	
卡铂/白蛋白结合型紫杉醇		拉罗替尼		激素疗法	
卡铂/紫杉醇(年龄>70岁)		Mirvetuximab soravtansine-gynx/贝伐珠单抗	*	用于低级别浆液性癌	
针对黏液性肿瘤		塞普替尼		氟维司群	
5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙/奥沙利铂		用于低级别浆液性癌			
5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙/奥沙利铂/贝伐珠单抗		曲美替尼			
对于透明细胞癌		比美替尼			
伊立替康/顺铂					

图 13 铂敏感复发某些情况下有用治疗方案证据块

Figure 13. Evidence Blocks for Regimens Useful in Certain Circumstances for Platinum-Sensitive Recurrence

(评分图来自 NCCN 证据块™ 指南)

2.8 铂敏感复发治疗后的维持治疗

复发化疗后患者仍推荐维持治疗(图 14),复发时应用贝伐珠单抗者 推荐贝伐珠单抗继续维持,完

成 2 线及以上铂为基础的化疗后,胚系 BRCA 患者推荐尼拉帕利,胚系/体系 BRCA 突变患者推荐奥拉帕利、卢卡帕利。

应用以铂为基础的治疗方案达到PR/CR的铂敏感复发患者维持治疗方案选择		
贝伐珠单抗	如果先前的化疗方案含有贝伐单抗	
尼拉帕利	如果完成了≥二线铂基化疗,并且有有害或疑似有害的胚系BRCA突变	
奥拉帕利	如果完成了≥二线铂基化疗,并且有有害或疑似有害的BRCA突变	
卢卡帕利		

图 14 铂敏感复发化疗后维持治疗方案证据块

Figure 14. Evidence Blocks for Maintenance Therapy after Chemotherapy for Platinum-Sensitive Recurrence (评分图来自 NCCN 证据块™ 指南)

2.9 铂耐药复发治疗的证据块

铂耐药复发患者首选推荐方案(图 15),细胞毒性治疗方案: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、多柔比星脂质体、多柔比星脂质体/贝伐珠单抗、紫杉醇(周疗)、紫杉醇(周疗)/贝伐珠单抗、拓扑替康、拓扑替康/贝伐珠单抗;靶向治疗方案:贝伐珠单抗、mirvetuximab soravtansine-gynx。其他推荐方案(图 15),细胞毒性治疗:卡培他滨、卡铂、卡铂/多西他赛、卡铂/紫杉醇(周疗)、卡铂/吉西他滨、卡铂/吉西他滨/贝伐珠单抗、卡

铂/多柔比星脂质体、卡铂/多柔比星脂质体/贝伐珠单抗、卡铂/紫杉醇、卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗、环磷酰胺、环磷酰胺(口服)/帕博利珠单抗/贝伐珠单抗、多柔比星、吉西他滨/贝伐珠单抗、吉西他滨/顺铂、异环磷酰胺、伊立替康、伊沙匹隆/贝伐珠单抗、美法仑、奥沙利铂、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、培美曲塞、索拉非尼/拓扑替康、长春瑞滨。靶向治疗方案:尼拉帕利、帕唑帕尼、奥拉帕利、卢卡帕利。激素治疗:阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、醋酸甲地孕酮、他莫昔芬(不推荐低浆)。

首选治疗方案 细胞毒性治疗	其他推荐方案 细胞毒性治疗	其他推荐方案 细胞毒性治疗	其他推荐方案 靶向治疗
环磷酰胺(口服)/贝伐珠单抗	卡培他滨	吉西他滨/贝伐珠单抗	尼拉帕利
多西他赛	卡铂	吉西他滨/顺铂	帕唑帕尼
依托泊苷(口服)	卡铂/多西他赛	异环磷酰胺	奥拉帕利
吉西他滨	卡铂/紫杉醇(周疗)	伊立替康	卢卡帕利
多柔比星脂质体	卡铂/吉西他滨	伊沙匹隆/贝伐珠单抗	激素治疗
多柔比星脂质体/贝伐珠单抗	卡铂/吉西他滨/贝伐珠单抗	美法仑	阿那曲唑
紫杉醇(周疗)	卡铂/多柔比星脂质体	奥沙利铂	依西美坦
紫杉醇(周疗)/贝伐珠单抗	卡铂/多柔比星脂质体/贝伐珠单抗	紫杉醇	来曲唑
拓扑替康	卡铂/紫杉醇	白蛋白结合型紫杉醇	醋酸戈舍瑞林 *
拓扑替康/贝伐珠单抗	卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗	培美曲塞	醋酸亮丙瑞林
靶向治疗	环磷酰胺	索拉非尼/拓扑替康	醋酸甲地孕酮
贝伐珠单抗	环磷酰胺(口服)/帕博利珠单抗/贝伐珠单抗 *	长春瑞滨	他莫昔芬(不推荐低浆)
Mirvetuximab soravtansine-gynx	多柔比星		

图 15 铂耐药复发治疗方案证据块

Figure 15. Evidence Blocks for Regimens for Platinum-Sensitive Recurrence (评分图来自 NCCN 证据块™ 指南)

2. 10 铂耐药复发或铂难治治疗证据块

其他推荐方案(图 16) 靶向治疗: 达拉非尼/曲美替尼、恩曲替尼、拉罗替尼、fam-trastuzumab deruxtecan-nxki(证据块开发中)、mirvetuximab soravtansine-gynx/贝伐珠单抗、塞普替尼。用于低级

别浆液性癌: 曲美替尼、比美替尼。免疫治疗: 帕博利珠单抗、多塔利单抗。激素疗法,用于低级别浆液性癌: 氟维司群。细胞毒性治疗: 卡铂/紫杉醇(年龄大于 70 岁)、卡铂/白蛋白结合型紫杉醇。

其他推荐方案			
靶向治疗		免疫治疗	
达拉非尼/曲美替尼		帕博利珠单抗	
恩曲替尼		多塔利单抗	
拉罗替尼		激素疗法	
Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki	*	用于低级别浆液性癌	
Mirvetuximab soravtansine-gynx/ 贝伐珠单抗		细胞毒性治疗	
塞普替尼		卡铂/紫杉醇(年龄大于 70 岁)	
用于低级别浆液性癌		卡铂/紫杉醇、白蛋白结合型	
曲美替尼			
比美替尼			

图 16 铂耐药/铂难治复发治疗方案证据块

Figure 16. Evidence Blocks for Regimens for Platinum-Resistant or Platinum-Refractory Recurrence (评分图来自 NCCN 证据块™ 指南)

3 非上皮性卵巢癌化疗方案选择

3. 1 恶性生殖细胞瘤和性索间质瘤一线化疗方案的证据块

恶性生殖细胞一线化疗方案(图 17): BEP(博来霉素、依托泊苷、顺铂)、依托泊苷/卡铂。性索间质肿瘤一线化疗方案(图 18): BEP(博来霉素、依托泊苷、顺铂)、依托泊苷/顺铂(EP)、紫杉醇/卡铂。

备选方案	一线初始/辅助治疗
BEP(博来霉素、依托泊苷、顺铂)	
依托泊苷/卡铂	

图 17 恶性生殖细胞一线化疗方案证据块

Figure 17. Evidence Blocks for First-Line Primary/Adjuvant Chemotherapy for Malignant Germ Cell Tumors (评分图来自 NCCN 证据块™ 指南)

备选方案	一线初始/辅助治疗
BEP(博来霉素、依托泊苷、顺铂)	
依托泊苷/顺铂(EP)	
紫杉醇/卡铂	

图 18 性索间质肿瘤一线化疗方案证据块

Figure 18. Evidence Blocks for First-Line Primary/Adjuvant Chemotherapy for Malignant Sex Cord-Stromal Tumors

(评分图来自 NCCN 证据块™ 指南)

3. 2 恶性生殖细胞瘤及性索间质肿瘤的复发治疗

恶性生殖细胞瘤的复发治疗方案(图 19), 细胞毒治疗: 有潜在疗效: TIP(紫杉醇/异环磷酰胺/顺铂); 细胞毒治疗: 姑息性: 依托泊苷/顺铂(EP)、多西他赛、多西他赛/卡铂、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、VIP(依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂)、紫杉醇、紫杉醇/卡铂、紫杉醇/吉西他滨、紫杉醇/异环磷酰胺、帕博利珠单抗、VeIP(长春新碱、异环磷酰胺、顺铂)、VAC(长春新碱、更生霉素、环磷酰胺)。恶性性索间质瘤的复发治疗方案(图 19) ,细胞毒性治疗: BEP(博来霉素、依托泊苷、

顺铂)、多西他赛、依托泊苷/顺铂(EP)、紫杉醇、紫杉醇/卡铂、紫杉醇/异环磷酰胺、VAC(长春新碱、更生霉素、环磷酰胺); 激素治疗; 阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、醋酸亮丙瑞林(用于颗粒细胞瘤)、醋酸戈舍瑞林(用于颗粒细胞肿瘤)(证据块开发中)、他莫昔芬; 靶向治疗方案: 贝伐单抗(单药治疗)。

恶性生殖细胞瘤的复发治疗		恶性性索间质瘤的复发治疗	
细胞毒治疗: 有潜在疗效		细胞毒性治疗	
TIP (紫杉醇/异环磷酰胺/顺铂)		BEP (博来霉素、依托泊苷、顺铂)	
细胞毒治疗: 姑息性		多西他赛	
依托泊苷/顺铂 (EP)		依托泊苷/顺铂 (EP)	
多西他赛		紫杉醇	
多西他赛/卡铂		紫杉醇/卡铂	
依托泊苷 (口服)		紫杉醇/异环磷酰胺	
吉西他滨/紫杉醇/奥沙利铂		VAC (长春新碱、更生霉素、环磷酰胺)	
吉西他滨/奥沙利铂		激素治疗	
VIP (依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂)		阿那曲唑	
紫杉醇		依西美坦	
紫杉醇/卡铂		来曲唑	
紫杉醇/吉西他滨		醋酸亮丙瑞林 (用于颗粒细胞瘤)	
紫杉醇/异环磷酰胺		醋酸戈舍瑞林 (用于颗粒细胞肿瘤)	*
帕博利珠单抗		他莫昔芬	
VeIP (长春新碱、异环磷酰胺、顺铂)		靶向药物	
VAC (长春新碱、更生霉素、环磷酰胺)		贝伐单抗 (单药治疗)	

图 19 恶性生殖细胞肿瘤及性索间质肿瘤复发化疗方案证据块

Figure 19. Evidence Blocks for Chemotherapy Regimens for Recurrence of Malignant Germ Cell Tumors and Malignant Sex Cord-Stromal Tumors

(评分图来自 NCCN 证据块™指南)

4 讨论

指南目前参考文章数据首要原则为以英语发表的人体研究,从而缩小搜索结果范围。此外,还排除

了以下情况的文章: (1) 涉及尚未获得 FDA 批准的研究药物; (2) 与疾病部位无关; (3) 为临床试验方案; (4) 为非系统性综述。预印本、会议摘要等被认为与本指南相关并经专家组讨论的其他来源的文章

的数据,也是指南参考的选择之一。目前国内杂志相关药物对比临床实验不会纳入 NCCN 参考范围。同样,FDA 未批准药物,如紫杉醇脂质体、洛铂等不会出现在指南当中。虽然奈达铂也未获得 FDA 批准,也未出现在一线或者后线联合治疗推荐中,但在讨论部分已经提及。来自 ChiCTR-TRC-11001333 研究^[6],与卡铂组相比,奈达铂组显著延长了无进展生存期(progression-free survival ,PFS) ($P = 0.02$),但没有改善总生存期(overall survival ,OS) ($P = 0.53$);奈达铂组患者 3 级或 4 级白细胞减少的发生率也较低($P = 0.03$)。因此,此类药物 FDA 获批和更多的临床试验证据的开展,是其纳入指南推荐方案的必经之路。

指南建议的首选治疗方案需要有良好的疗效、安全性和证据质量,并且具有经济优势。其它推荐方案是可能存在疗效有限、毒性更大或不太成熟数据的措施,或同等结果但其经济负担较重等情况。卵巢癌化疗方案是许多前瞻性随机试验的研究重点。然而,多数临床试验未显示不同方案在疗效(如 PFS、OS)上有明显差异,但却显示出了毒性、完成率和生活质量(quality of life ,QOL)的不同。以证据块评分综合来看,前线治疗各首选和其他推荐各化疗方案中 E、S 评分同样未见差异,因此疗效和安全性也并不是区分此两类推荐方案的重点。临床工作化疗方案选择推荐时可得出较为明确的结论,首选推荐和其他推荐在疗效和安全性上并没有差异。而不同化疗方案的细胞毒性、完成率、QOL 和经济费用存在差异,这也是我们在区分首选方案和次首选方案的重要关注点。因此,在特殊人群需要选择其他方案时我们应该注意一下几点:是因为 E 或 S 较首选方案差,还是因为 Q、C 原因导致评分低,亦或是仅因为 A 导致其归入其他方案。对于个体而言,或许其他推荐是更合适的治疗方案。

I 期上皮性卵巢癌化疗方案的选择,目前指南中推荐方案降为五个,其中包括两项为特殊群体(年龄 >70 岁和或合并症患者),另外四个推荐方案分别为:紫杉醇/卡铂 3 周疗、多西他赛/卡铂、多柔比星脂质体/卡铂、多西他赛/奥沙利铂/贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持治疗方案。前三个方案的有效性和安全性均相同,分别为 4 分和 3 分,在证据的质量和一致性方面紫杉醇和多柔比星脂质体方案更具优势(4 分),多西他赛稍差(3 分)。但是在可负担性方面,多柔比星脂质体方案稍差于其他两个方案,为 3 分。综合评估紫杉醇/卡铂方案仍为最优方案,虽然此三个方案安全性评分均为 3 分,但是化疗相关不良反应仍存在差异(图 20)。据 SCOTROC1 研究^[7]发现,多西他赛/卡铂的 PFS、OS 和 QOL 与紫杉醇/卡铂方案相似,而且神经毒性、关节痛、肌痛、脱发和腹痛的发生率较低,但其它不良事件(如胃肠道反应、外周水肿、过敏反应和指甲变化)的发生率较高。研究^[8]表明,多柔比星脂质体/卡铂的应答率更高,但是 PFS 和 OS 与紫杉醇/卡铂相当。与紫杉醇/卡铂相比,多柔比星脂质体/卡铂的血液学毒性、皮肤毒性和口腔炎发生率更高,而神经毒性和脱发发生率更低。两个治疗组的总体 QOL 和大多数功能症状量表相同。就多西他赛/卡铂和多柔比星脂质体/卡铂方案两个方案而言,临床可用于神经毒性高风险患者(如老年患者、糖尿病、神经退行性病变、肝肾功能不全患者等)。对于有脱发需求较强烈但不能负担过多医疗费用的患者,可选多西他赛方案;对于经济条件允许的患者多柔比星脂质体联合方案则是更好的选择。对于多西他赛/奥沙利铂/贝伐珠单抗 + 贝伐珠单抗维持方案,2023. V2 版本证据块显示其 E(3)·S(3)·Q(2)·C(2)·A(2) 评分在疗效、证据等级、可负担性方面均差于前三方案,此可能为其在 2024. V1 版本中 I 期卵巢癌可选方案中被剔除的原因。

	化疗方案	证据块评分	总分合计	安全性评估对照
I期卵巢癌 一线初始/ 辅助化疗 方案证据 块评分	紫杉醇/卡铂(3周疗)		19/25	• 对照
	多西他赛/卡铂方案		17/25	• 胃肠道反应、外周水肿、过敏反应、指甲变化发生率较高 • 神经感觉和神经运动毒性、关节痛、脱发、腹痛发生率较低 • 生活质量:全球数据NS
	多柔比星脂质体/卡铂		18/25	• 贫血、血小板减少、皮肤毒性、口腔炎发生率较高 • 神经病变、脱发、腹泻发生率较低 • 生活质量:3周期后腹泻及食欲下降发生率较少

图 20 I 期卵巢癌初始治疗不同方案评分及不良反应情况对比

Figure 20. Evidence Blocks for Chemotherapy Regimens for Recurrence of Malignant Germ Cell Tumors and Malignant Sex Cord-Stromal Tumors

(评分图来自 NCCN 证据块™ 指南)

II ~ III期卵巢癌一线初始/辅助化疗多种方案可选择且不同化疗方案不良反应存在差异(图 21),对于满意的肿瘤细胞减灭术患者选择 IP/IV 紫杉醇/顺铂方案疗效评分为 5 分,显著改善患者 PFS 和 OS^[9-11]。一项研究显示^[12],手术达到 R0 的患者中,有 78 名患者接受 IP/IV 方案,10 年生存率为 50%,而对照组为 33%(n = 75)。而目前此方案临床应用并不满意,2015 年一项调查研究表明^[13],在美国不同的癌症中心,符合条件的女性使用腹腔化疗的比例差异很大,从 4% 到 67% 不等,原因尚不完全清楚。可能和 IP/IV 化疗方案相对复杂且增加毒性相关。GOG-104, GOG-114 和 GOG-172 三个大型随机对照临床实验^[14]表明,纳入首次手术后残留疾病 < 1 厘米患者,将 IV 方案与 IP/IV 方案进行比较,发现 IP/IV 化疗可改善 PFS 和/或 OS。但会增加患者白系和巨系骨髓抑制风险,同样也会增加非血液学毒性(胃肠道和代谢毒性、肾毒性、腹痛、神经毒性、感染、疲劳)的风险。此三项临床实验顺铂腹腔灌注化疗剂量均为 100 mg/m²,目前指南剂量推荐为顺铂 75 ~ 100 mg/m² 区间范围,可能是因为此方案安全性评分仅为 2 分,较多的并发症也是临床难以全面开展的原因之一,降低顺铂剂量可能会降低副反应和增加临床采用率。在 NACT + IDS 后使用 IP 化疗方案的数据有限,OV21/PETROC(NCT00993655)^[15]是一个随机 2 期的临床实验,旨在验证在接受 NACT 的 IIB ~ IVA 期患者中,术后 IP/IV 化疗是否能改善预

后,其为 3 臂研究,组 1: 紫杉醇 135 mg/m² IV 第 1 天 + 卡铂 AUC 5/6 IV 第 1 天 + 紫杉醇 60 mg/m² IV 第 8 天,组 2: 紫杉醇 135 mg/m² IV 第 1 天 + 顺铂 75 mg/m² IP 第 1 天 + 紫杉醇 60 mg/m² IP 第 8 天,紫杉醇 135 mg/m² IV 第 1 天 + 卡铂 AUC 5/6 IP 第 1 天 + 紫杉醇 60 mg/m² IP 第 8 天,主要终点是 9 个月疾病进展率(PD9)。在前 9 个月的进展或死亡率趋势中卡铂/紫杉醇 IP/IV 方案(第 3 组, 24.5%) 优于顺铂/紫杉醇 IP/IV 方案(第 2 组, 34.7%) 或卡铂/紫杉醇 IV 方案(第 1 组, 38.6%),但并无 PFS 和 OS 差异。一项日本研究^[16]显示,对比紫杉醇静脉周疗方案 + 经腹腔注射卡铂/静脉注射卡铂相比,腹腔灌注卡铂组无进展生存期有了统计学意义上的显著提高,但两组患者的总生存期没有差异。基于此,指南将紫杉醇周疗 + 卡铂腹腔灌注方案纳入在某些情况下有用的方案中,此方案暂未开发出证据块评分,指南中暂无紫杉醇 3 周疗 + 卡铂腹腔灌注方案推荐。目前仍存在一些反对观点,GOG-0252^[17]是一项大型随机试验,选取在 II / III 期满意切除术后(≤ 1 cm) 或 III / IV 期不满意手术(> 1 cm) 的患者。结果显示,与紫杉醇/卡铂/贝伐单抗静脉联合方案相比,IP 卡铂或 IP 顺铂均未改善 OS 和 PFS,究其原因:(1) 贝伐单抗的应用可能降低了组间 PFS 和 OS 差异;(2) IP 组顺铂剂量为 75 mg/m²,而非既往临床实验中使用的 100 mg/m²。

	化疗方案	证据块评分	总分合计	安全性评估对照
II ~ III 期卵巢癌一线初始/辅助化疗方案证据块评分	对于 II ~ III 期满意的肿瘤细胞减灭术患者可选腹腔/静脉紫杉醇/顺铂		18/25	<ul style="list-style-type: none"> 3-4 级贫血发生率较高(粒细胞减少症、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、血小板减少症) 非血液学毒性(如胃肠道毒性和代谢毒性、肾毒性、腹痛、神经毒性、感染、疲劳)
	紫杉醇/卡铂 3 周疗		21/25	• 对照
	紫杉醇(周疗)/卡铂(3 周疗)		18/25	<ul style="list-style-type: none"> 3-4 级贫血发生率较高 全球 QOL NS; FACT-T 分量表的 QOL 较低
	紫杉醇(周疗)/卡铂(周疗)		18/25	<ul style="list-style-type: none"> 肺毒性发生率较高 中性粒细胞减少、发热性粒细胞减少、血小板减少、神经病变、脱发、呕吐发生率较低 QOL 较高
	多西他赛/卡铂		19/25	<ul style="list-style-type: none"> 胃肠道反应、外周水肿、过敏反应、指甲变化发生率较高 神经感觉和神经运动毒性、关节痛、脱发、腹痛发生率较低 生活质量: 全球数据 NS
	卡铂/脂质体阿霉素		18/25	<ul style="list-style-type: none"> 贫血、血小板减少、皮肤毒性、口腔炎发生率较高 神经病变、脱发、腹泻发生率较低 生活质量: 3 周期后腹泻及食欲下降发生率较少

图 21 II ~ IV 期卵巢癌初始治疗不同方案评分及不良反应情况对比

Figure 21. Comparison of Scores and Adverse Effects of Different Initial Treatment Regimens for Stage II ~ IV Ovarian Cancer

(评分图来自 NCCN 证据块™ 指南)

与高级别浆液性癌相比,低级别浆液性癌(low-grade serous carcinoma, LGSC) 对化疗的反应通常较

差,但其生存期更长^[18-19]。本次更新中,将 IC 期和 II ~ IV 期 LGSC 来曲唑维持治疗从 2B 类推荐改为

2A 类推荐,与 2023. V2 证据块版本相比来曲唑维持治疗评分 E(3) . S(4) . Q(3) . C(3) . A(4) 未见改变。他莫昔芬不再作为此类患者内分泌维持治疗推荐药物。恶性性索间质肿瘤 II ~ IV 期辅助治疗铂为基础的化疗备注删除 2B 类推荐,改为 2A 类推荐。但推荐可用方案中仍为紫杉醇/卡铂(首选)(2A 类)、EP(依托泊苷、顺铂)(2B 类)或 BEP(博来霉素、依托泊苷、顺铂)(2B 类)。从证据块评分看 BEP(ESQCA: 4. 2. 3. 3. 3)、TC(ESQCA: 4. 3. 3. 3. 3)、EP(ESQCA: 4. 2. 3. 4. 3),从疗效角度看三者无差异,但从安全性角度 TC 方案高于其他两个方案,EP 方案有更好的证据一致性。

合理有效、经济安全的化疗方案是提高卵巢癌患者依从性及远期生存的保障。NCCN 证据块指南通过对化疗方案进行 5 个不同维度的评价,从根源上解释了不同化疗方案的优劣性,使得各方案推荐理由一目了然,弥补了传统 NCCN 指南的不明朗之处,为临床选择治疗方案提供了更加详实的参考。NCCN 证据块指南的应用及普及,有望加强卵巢癌复发患者临床规范化治疗,从而进一步实现个体化、精准化治疗,为提高多程治疗患者的生存质量及总生存期奠定重要的基础。

[参考文献]

- [1] Wang Y , Wang Z , Zhang Z , *et al.* Burden of ovarian cancer in China from 1990 to 2030: A systematic analysis and comparison with the global level [J]. *Front Public Health* , 2023 , 11 : 1136596.
- [2] Wang Z , Guo E , Yang B , *et al.* Trends and age-period-cohort effects on mortality of the three major gynecologic cancers in China from 1990 to 2019: Cervical , ovarian and uterine cancer [J]. *Gynecol Oncol* , 2021 , 163 (2) : 358-363.
- [3] 郑荣寿,张思维,孙可欣,等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志* , 2023 , 45 (3) : 212-220.
- [4] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer NCCN Evidence Blocks™ (2024 Version 1) . <http://www.nccn.org>.
- [5] Kuroki L , Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer [J]. *BMJ* , 2020 , 371 : m3773.
- [6] Li L , Zhuang Q , Cao Z , *et al.* Paclitaxel plus nedaplatin vs. paclitaxel plus carboplatin in women with epithelial ovarian cancer: A multi-center , randomized , open-label , phase III trial [J]. *Oncol Lett* , 2018 , 15 (3) : 3646-3652.
- [7] Vasey PA , Jayson GC , 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.
- [8] Shi SQ , Jiang FF , Hong T , *et al.* Comparison of pegylated liposomal doxorubicin and paclitaxel plus carboplatin-based chemotherapy as first line treatment for patients with ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* , 2020 , 24 (6) : 2911-2927.
- [9] Xiang L , Shen L , Chen Y , *et al.* Who really benefits from intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian cancer? A treatment-free survival analysis of the AICE trial [J]. *BJOG* , 2022 , 129 (S2) : 32-39.
- [10] Climent MT , Serra A. Should we abandon intraperitoneal chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer? A meta-analysis [J]. *J Pers Med* 2023 , 13 (12) : 1636.
- [11] Pitiyarachchi O , Friedlander M , Java JJ , *et al.* What proportion of patients with stage 3 ovarian cancer are potentially cured following intraperitoneal chemotherapy? Analysis of the long term (≥ 10 years) survivors in NRG/GOG randomized clinical trials of intraperitoneal and intravenous chemotherapy in stage III ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol* , 2022 , 166 (3) : 410-416.
- [12] Tewari D , Java JJ , Salani R , *et al.* Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: A gynecologic oncology group study [J]. *J Clin Oncol* , 2015 , 33 (13) : 1460-1466.
- [13] Wright AA , Cronin A , Milne DE , *et al.* Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol* , 2015 , 33 (26) : 2841-2847.
- [14] Ceelen W , Braet H , van Ramshorst G. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases : An expert opinion [J]. 2020 , 17 (4) : 511-522.
- [15] Provencher DM , Gallagher CJ , Parulekar WR , *et al.* OV21/PET-ROC: 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.
- [16] Nagao S , Fujiwara K , Yamamoto K , *et al.* Intraperitoneal carboplatin for ovarian cancer -a phase 2/3 trial [J]. *NEJM Evid* , 2023 , 2 (5) : EVIDoa2200225.
- [17] Walker JL , Brady MF , Wenzel L , *et al.* Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus Bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study [J]. *J Clin Oncol* , 2019 , 37 (16) : 1380-1390.
- [18] Cobb L , Gershenson D. Novel therapeutics in low-grade serous ovarian cancer [J]. 2023 , 33 (3) : 377-384.
- [19] Zwimfer TA , Tal O , Geissler F , *et al.* Low grade serous ovarian cancer-a rare disease with increasing therapeutic options [J]. *Cancer Treat Rev* , 2023 , 112 : 102497.